

préparée à
L'INRIA Sophia Antipolis
et présentée à
L'UNIVERSITÉ de NICE - SOPHIA ANTIPOLIS
pour obtenir le grade de

DOCTEUR

Spécialité

Informatique

par

Sébastien OURSELIN

Sujet de la thèse :

**Recalage d'images médicales
par appariement de régions
Application à la construction
d'atlas histologiques 3D**

Soutenue le 10 janvier 2002 devant le jury composé de :

M.	Pierre	Bernhard	Président
M.	Christian	Barillot	Rapporteurs
M.	Philippe	Cinquin	
M.	Nicholas	Ayache	Directeur
MM.	Didier	Dormont	Examineurs
	Grégoire	Malandain	
	Jérôme	Yelnik	
M.	Éric	Bardinet	Invité

*À Nat,
et à mes parents,*

Remerciements

Je tiens tout d'abord à adresser ma plus vive gratitude aux membres de mon jury :

- Nicholas Ayache, mon directeur de thèse, qui m'a accueilli au sein du projet Epidaure de l'INRIA Sophia Antipolis. Il a su pendant ces trois années, conseiller et orienter mes recherches vers leur aboutissement. L'environnement de travail qu'il a créé pour son équipe, aussi bien du point de vue scientifique que matériel, est tout à fait exceptionnel.
- Pierre Bernhard, qui m'a fait l'honneur d'être président du jury.
- Christian Barillot, qui a accepté la charge de rapporteur auprès du jury. L'attention et le temps consacré à la relecture de mon manuscrit m'ont flatté.
- Philippe Cinquin, également rapporteur auprès du jury. Je le remercie pour la lucidité des ses remarques et pour m'avoir fait prendre un recul salutaire sur mon mémoire.
- Grégoire Malandain, qui a co-encadré cette thèse et dont les qualités scientifiques, durant ces trois années, n'ont jamais trahi la célèbre phrase : “Si tu ne sais pas, va demander à Greg!”. La pertinence scientifique de ses remarques lors des multiples relectures de mon manuscrit est sans égale.
- Jérôme Yelnik, dont l'enthousiasme et l'intérêt pour mon travail ont été un réel moteur.
- Didier Dormont, qui a su apporter un autre regard sur ce travail à travers ses compétences médicales.
- Éric Bardinet, participant actif de mes deux dernières années de thèse et qui a été d'un soutien permanent durant mes mois de rédaction, tant sur le plan humain que scientifique. Un grand merci aussi pour la relecture de ce mémoire, dont les diverses remarques ont permis d'en améliorer significativement le contenu.

J'exprime ma plus profonde gratitude à Gérard Subsol, pour m'avoir initié à la recherche, ainsi que pour son encadrement remarquable durant mon stage de DEA et ma première année de thèse.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements à Christophe Sattouet, avec qui j'ai eu la chance de collaborer et qui a su m'éclairer par ses connaissances d'anatomopathologiste.

Plusieurs autres personnes de l'équipe Epidaure ont aussi pris une part active dans mes recherches, et plus particulièrement Alexis Roche, mais aussi Sylvain Prima, Xavier Pennec ainsi que Radu Stefanescu. Qu'ils soient assurés de ma reconnaissance et du plaisir que j'ai eu à travailler avec eux.

Merci à tous les membres de l'équipe, présents et passés, pour leur aide et leur soutien.

Je n'oublierai pas de remercier mon américaine préféré : Janet, pour son aide inégalable lors des divers “plantages machines” mais aussi pour la relecture de mes articles en “franglais”.

Merci à JD, Max et Stab pour leur amitié et la bonne ambiance dans le labo, sans oublier Pascal, mon compagnon de week-end à l'INRIA durant les six derniers mois ; bon courage David, c'est bientôt terminé !

Je n'oublierais pas de remercier l'ensemble des filles de la "Doc" dont l'efficacité n'est plus à prouver.

Et puis mes amis, Philippe et Stéphane, qui m'ont soutenu durant les moments difficiles, mais aussi avec qui j'ai partagé des instants magiques. L'Australie est loin mais nous nous reverrons, j'en suis plus que certain.

Merci Nat pour m'avoir soutenu quotidiennement, mais aussi supporté avec silence et patience les difficultés de la rédaction.

Table des matières

Préambule	1
1 Présentation du problème	1
2 Plan de la thèse et principales contributions	2
I Analyse du problème	5
1 Actuellement : une imagerie histologique 2D	7
1.1 L'histologie	8
1.2 Obtention des coupes histologiques	9
1.2.1 Les techniques préparatoires	9
1.2.2 Les techniques de coupes et d'étalement	13
1.2.3 Les techniques de colorations et de montage	13
1.3 Les difficultés de l'interprétation microscopique	14
2 Un besoin croissant : les atlas histologiques 3D	17
2.1 Présentation générale	18
2.1.1 Projet européen QAMRIC	18
2.1.2 Projet européen MAPAWAMO	19
2.1.3 Projet SIERA	19
2.1.4 Conclusion	20
2.2 État de l'art	20
2.2.1 Le recalage de coupes histologiques	20
2.2.2 La création d'atlas par fusion histologie/IRM	27
3 Des applications potentielles	31
3.1 La maladie de Parkinson	32
3.1.1 Les ganglions de la base	32
3.1.2 Les ganglions de la base et la maladie de Parkinson	34
3.1.3 Les traitements médicaux	36
3.1.4 Rétablir la sécrétion de dopamine	37

3.1.5	Les traitements chirurgicaux	38
3.1.6	L'imagerie médicale au cœur du problème	39
3.2	La maladie de Creutzfeldt-Jakob	43
3.2.1	Les encéphalopathies spongiformes chez les animaux	44
3.2.2	Les encéphalopathies spongiformes chez l'homme	44
3.2.3	Comprendre les effets de la maladie	45
3.2.4	Vers un diagnostic précoce de la maladie	49
3.3	Conclusion	50
II Méthodologie		51
4	Motivations	53
4.1	Introduction	54
4.2	Les primitives pour le recalage d'images	54
4.2.1	Les primitives géométriques	55
4.2.2	Les primitives iconiques	56
4.3	Les critères de mise en correspondance des primitives	57
4.3.1	Les critères géométriques	57
4.3.2	Les critères iconiques ou mesures de similarité	58
4.4	Calcul de la transformation	64
4.4.1	Les classes de transformations	64
4.4.2	Les méthodes de régularisation	65
4.5	Le besoin d'un algorithme hybride	75
5	Un algorithme robuste de recalage	77
5.1	Introduction	78
5.2	Estimation de mouvement et appariement de régions	78
5.3	Description algorithmique	79
5.3.1	L'étape d'appariement de régions	79
5.3.2	Estimation de la transformation	81
5.3.3	Réglage des différents paramètres	84
5.3.4	Le schéma multi-échelle	88
5.3.5	Calcul simplifié de la complexité à un niveau donné	89
5.4	La mesure de similarité locale utilisée	90
5.5	Extension aux images 3D	92
5.5.1	Estimation de la transformation	93
5.5.2	La mesure de similarité locale utilisée	93
5.6	Etude de précision et de robustesse	95
5.6.1	Les coupes histologiques	95

5.6.2	Recalage rigide CT/MR : base de données Vanderbilt	98
5.6.3	Une extension de l'algorithme 3D : le calcul du plan médian sagittal	100
5.7	Conclusion	108
6	Une version pyramidale de l'appariement de régions	109
6.1	Vers une méthode plus rapide	110
6.2	Représentation multirésolution	111
6.2.1	Multirésolution par simplification	111
6.2.2	Multirésolution par réduction	112
6.3	Pyramide d'images	112
6.3.1	Notations et définitions	112
6.3.2	Sous-échantillonnage et convolutions	113
6.3.3	Pyramide gaussienne	113
6.3.4	Pyramide laplacienne	114
6.3.5	Processus ascendant ou descendant	114
6.4	Description algorithmique	116
6.4.1	Création des pyramides d'images volumiques	116
6.4.2	L'étape d'appariement de régions et l'estimation de la transformation	117
6.4.3	Réglage des différents paramètres	118
6.4.4	Sélection de primitives régionales d'intérêt	118
6.5	La mesure de similarité appropriée au contexte pyramidal	120
6.6	Synthèse du nouvel algorithme	120
6.7	Pyramide sans convolution	121
6.8	Etude de précision et de robustesse	122
6.8.1	La base de données Vanderbilt	123
6.8.2	Présentation des résultats	127
6.8.3	Analyse des résultats	127
6.8.4	Conclusion sur l'étude Vanderbilt	130
6.9	Conclusion	130
7	Vers un recalage 3D temps réel	149
7.1	Introduction	151
7.1.1	Registration in the context of Image Guided Therapy	151
7.1.2	Real-time and parallelism	152
7.1.3	Chapter organisation	153
7.2	The parallel environment	154
7.2.1	Hardware choices	154
7.2.2	Software choices	155
7.3	The sequential algorithm	157
7.4	Parallel implementations	157

7.4.1	MPI implementation of the vector field computation	158
7.4.2	OpenMP implementation of the vector field computation	160
7.4.3	OpenMP implementation of image resampling	160
7.5	Experiments	162
7.5.1	Computation times of the parallel section	163
7.5.2	Performance analysis	164
7.5.3	Influence of the data size	166
7.5.4	Trade-off between precision and computation time	166
7.6	Discussion	168
7.7	Conclusion	171
III Applications		173
8	Le projet QAMRIC	175
8.1	Introduction	176
8.2	Numérisation des coupes optiques	177
8.3	Alignement des coupes macroscopiques	178
8.3.1	Recalage inter-faces à l'aide de marqueurs	178
8.3.2	Recalage inter-coupes	179
8.4	Recalage du bloc optique avec une image IRM	183
8.5	Calcul du plan médian sagittal	184
8.6	Conclusion	190
9	Le projet MAPAWAMO	201
9.1	Introduction	202
9.2	L'autoradiographie	202
9.3	Alignement des images autoradiographiques	203
9.3.1	Acquisition des images	203
9.3.2	Reconstruction des blocs tridimensionnels	206
9.4	Fusion avec une image IRM anatomique	211
9.5	Conclusion	212
10	Le projet SIERA	221
10.1	Introduction	222
10.2	Recalage T1/T2 avec forte occultation	222
10.3	Création de l'atlas	223
10.3.1	Acquisition des coupes histologiques	223
10.3.2	Reconstruction du bloc de cryosections	225
10.3.3	Alignement des coupes histologiques et des cryosections	226
10.3.4	Recalage T1/T2 des images IRM de l'atlas	231

10.3.5 Fusion du bloc de cryosections avec les images IRM de l'atlas	231
10.4 Une première version de l'atlas	236
10.5 Conclusion	237
IV Conclusion	247
11 Conclusion	249
11.1 Bilan	250
11.1.1 Bilan méthodologique	250
11.1.2 Bilan applicatif	251
11.1.3 Conclusion	251
11.2 Perspectives	252
11.2.1 Perspectives méthodologiques	252
11.2.2 Perspectives applicatives	253
11.3 Conclusion	253
Annexes	255
A Recalage de coupes histologiques par alignement des axes d'inertie	257
B Présentation matricielle des transformation paramétriques	259
C Publications	261
Bibliographie	263

Préambule

1 Présentation du problème

“Voir à l’intérieur du corps humain sans nuire”, tel était le rêve d’Hippocrate il y a plus de 23 siècles. Ce rêve a réellement commencé à se réaliser en 1895 grâce à la découverte de la radiologie par Röntgen. Depuis ce moment, l’imagerie médicale a sans cesse évolué pour parvenir maintenant à décrire de manière non invasive la totalité du corps humain en image numérique. Malheureusement, malgré les innovations technologiques perpétuelles, et l’amélioration des images obtenues, de nombreuses limitations persistent.

Par exemple, il est aujourd’hui impossible d’acquérir chez l’homme des images IRM ayant une résolution microscopique. Quand bien même cela serait possible, il n’est pas dit que le signal mesuré soit pertinent pour poser un diagnostic, par exemple pour différencier des cellules tumorales de cellules saines. Enfin, même s’il est possible de marquer certains tissus avec les modalités d’imagerie classique, les techniques de marquage développées en anatomopathologie offrent un éventail de possibilités beaucoup plus riche.

Pour ces raisons, la biopsie reste l’acte préférentiel pour lever le doute quant à la composition cellulaire de certains tissus. Par ailleurs, l’histologie avec coloration est le seul moyen d’obtenir une imagerie précise de certaines structures (les différents noyaux thalamiques par exemple).

Par essence, ces dernières techniques d’imagerie sont bi-dimensionnelles, et la nature tridimensionnelle des objets observés a été perdue lors du processus d’observation. Au cours de ce mémoire, nous montrerons comment il est possible, grâce à des outils informatiques, d’extraire toute l’information contenue dans ces images 2D afin de restaurer leur forme tridimensionnelle, que nous obtiendrons alors par reconstruction.

Cette reconstruction, que l’on peut considérer comme issue d’une nouvelle modalité d’imagerie 3D, sera utilisée comme vérité anatomique et comparée à des modalités d’imagerie telles que l’IRM anatomique ou fonctionnelle. Dans le cadre de l’imagerie cérébrale, l’opportunité de créer une reconstruction tridimensionnelle du cerveau à partir de données histologiques et de la fusionner avec différentes modalités d’imagerie permettra de créer de nouveaux atlas, bien plus précis que ceux disponibles à l’heure actuelle, la majorité se limitant soit à des cartes planaires comme l’atlas de Schaltenbrand ou de Paxinos, soit à des atlas 3D mais basés sur l’IRM comme l’atlas de Talairach. Ces nouveaux atlas tridimensionnels, à la fois anatomiques et fonctionnels, pourront améliorer les

plannings préopératoires en neurochirurgie, localiser plus précisément les régions corticales stimulées lors d'une expérience cognitive, ou bien analyser une pathologie en s'aidant de l'image. Cette thèse décrit les étapes qui permettent d'aboutir à la création de ces atlas.

2 Plan de la thèse et principales contributions

Ce manuscrit est divisé en onze chapitres organisés en quatre parties de la manière suivante :

Partie I : Analyse du problème

- Le chapitre 1 présente les procédés d'acquisition des images histologiques, afin de mettre en avant les problèmes particuliers de cette imagerie. Ce chapitre permet aussi de comprendre les difficultés de l'anatomopathologiste à interpréter ces images bidimensionnelles. En conclusion de ce chapitre, l'analyse des techniques histologiques actuelles nous font plaider pour le développement de nouveaux outils informatiques, permettant aux médecins d'étudier cette imagerie de manière tridimensionnelle.
- Le chapitre 2 présente tout d'abord l'intérêt grandissant pour la création d'atlas histologiques comme nouvel outil médical, à la fois pour l'aide au diagnostic, l'analyse d'une pathologie ou bien l'aide à la planification d'une opération neurochirurgicale. La création de ces atlas histologiques s'appuie sur trois collaborations que nous détaillons. La seconde partie de ce chapitre est consacrée à un état de l'art de l'alignement de coupes histologiques, première étape primordiale pour la construction de l'atlas. Puis, nous présentons un second état de l'art sur la création d'atlas par fusion de la reconstruction histologique tridimensionnelle avec des images IRM. Ces deux tours d'horizon nous ont amené à vouloir développer de nouveaux algorithmes, à la fois pour la création du bloc histologique tridimensionnel et aussi pour sa fusion avec des images IRM.
- Le chapitre 3 propose une présentation médicale de deux maladies dans lesquelles l'utilisation d'atlas histologiques peut avoir des répercussions directes sur leurs compréhensions ou sur leurs traitements. Ces deux pathologies, elles-mêmes associées à des collaborations présentées au chapitre 2, sont la maladie de Creutzfeldt-Jakob et la maladie de Parkinson. Pour chacune de ces pathologies, nous discutons de la position de l'imagerie médicale au cœur de la compréhension ou du traitement de ces maladies.

Partie II : Méthodologie

- Le chapitre 4 présente les deux principaux schémas algorithmiques de recalage paramétrique d'images médicales. Après une analyse de plusieurs primitives utilisées en recalage géométrique et iconique, nous présentons les différents critères existants pour la mise en correspondance de ces primitives. Puis, nous détaillons les diverses étapes permettant de créer un algorithme de recalage géométrique ou iconique. Nous terminons ce chapitre par une synthèse de ces méthodes afin de mettre en lumière un nouveau schéma algorithmique que

nous pouvons qualifier d'hybride, puisque fondé sur des briques des deux schémas présentés au cours de ce chapitre.

- Le chapitre 5 présente notre principale contribution, à savoir l'utilisation du concept de primitives iconiques régionales pour le recalage d'images, ainsi que l'utilisation d'estimateurs robustes dans un schéma multi-échelle. Nous concluons ce chapitre par une étude de robustesse et de précision au travers de trois applications, l'alignement de coupes histologiques, le recalage volumique CT/MR et l'estimation du plan médian sagittal dans des images volumiques du cerveau. Ces différentes applications ont amené à plusieurs publications. Notre algorithme d'alignement de coupes histologiques a été présenté à WBIR'99¹ ainsi que dans un numéro spécial du journal IVC² consacré au recalage d'images dans le domaine biomédical (Ourselin et al., 1999a; Ourselin et al., 2001c). Une extension de ce travail, fruit d'une collaboration avec le docteur Sattonnet³, a fait l'objet d'une présentation orale dans l'édition 1999 du congrès annuel de l'association française de Cytométrie, ainsi que d'une publication dans le journal international Analytical Cellular Pathology (Ourselin et al., 1999b). Notre algorithme de recalage d'images multimodales a, quant à lui été, présenté lors de l'édition 2000 de la conférence internationale MICCAI⁴ (Ourselin et al., 2000). Enfin, notre algorithme de calcul du plan médian sagittal, développé en collaboration avec Sylvain Prima, a donné lieu à une publication dans l'édition 2000 de la conférence internationale ECCV⁵ et dans un numéro à paraître du journal TMI⁶ (Prima et al., 2000; Prima et al., 2002).
- Le chapitre 6 est une extension de notre méthode d'appariement de régions, afin de la rendre plus rapide dans le cadre du recalage d'images volumiques. Cette extension est fondée sur une mise en œuvre pyramidale, ainsi que sur l'extraction automatique de zones d'intérêt dans les images, afin de gagner à la fois en temps de calcul et en robustesse. Nous démontrons que dans un contexte pyramidal d'appariement de régions, il est très pertinent d'utiliser le coefficient de corrélation normalisé comme mesure locale de similarité pour fusionner des images multimodales. Nous terminons ce chapitre par une validation sur une base de données d'images, qui met en avant la précision ainsi que la robustesse de notre algorithme.
- Le chapitre 7 concerne la parallélisation de notre algorithme de recalage pour son utilisation en temps réel dans un contexte clinique. Plus précisément, nous étudions la possibilité de fusionner des images peropératoires avec des images préopératoires lors d'une thérapie assistée par l'image. Pour cela, nous étudions les diverses possibilités technologiques et montrons qu'une grappe de PC biprocesseurs standards, reliés par un réseau ethernet, réalise un excellent compromis entre le prix de revient et la puissance de calcul de la plateforme. Nous montrons que nous sommes à même de recalculer en moins d'une minute des images IRM haute

1. WBIR: Workshop on Biomedical Image Registration.

2. IVC: Image and Vision Computing.

3. Dr Sattonnet, laboratoire d'anatomopathologie, 06800 Cagnes-sur-Mer, France.

4. MICCAI: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.

5. ECCV: European Conference on Computer Vision.

6. TMI: IEEE Transactions on Medical Imaging.

résolution, sans aucun compromis entre la rapidité d'exécution, la robustesse et la précision. Ce chapitre est une version étendue du rapport de recherche (Ourselin et al., 2001b).

Partie III: Applications

- Le chapitre 8 présente différents résultats obtenus dans le cadre du projet européen QAM-RIC. Tout d'abord, nous réalisons une reconstruction tridimensionnelle de coupes optiques de cerveau, d'un individu décédé de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Puis, nous fusionnons cette reconstruction avec une acquisition IRM *post mortem* du même individu. De cette manière, un neuroradiologue peut rechercher des corrélations de signes pathologiques de la maladie entre l'image IRM et les coupes optiques. Enfin, nous calculons le plan médian sagittal de l'ensemble des données disponibles dans ce projet, afin de permettre au neuroradiologue la recherche de symétrie ou d'asymétrie d'hyper-signaux, par une simple inspection visuelle. Une partie de ces travaux a été présentée lors de l'édition 2000 de la conférence internationale MICCAI (Colchester et al., 2000)
- Le chapitre 9 concerne quant à lui des résultats réalisés dans le cadre du projet européen MAPAWAMO. Nous avons tout d'abord reconstruit plusieurs blocs tridimensionnels d'images autoradiographiques du cerveau d'un singe rhésus. Puis, nous avons fusionné ces différents blocs avec une image IRM *in vivo* du même singe. De cette manière, par le biais de cette image IRM, nous sommes maintenant capables de fusionner des images IRM fonctionnelles de ce singe avec les reconstructions histologiques. Nous pourrions alors espérer corréler les activations visibles sur les images autoradiographiques avec les activations visibles sur les images IRM fonctionnelles.
- Le chapitre 10 présente les résultats obtenus dans le cadre du projet SIERA. Ce projet est dédié à l'amélioration de l'implantation d'électrodes dans les noyaux subthalamiques, afin de réduire, quasiment en totalité, la triade des symptômes de la maladie de Parkinson. Nous détaillons les différentes étapes de la réalisation d'un atlas des noyaux subthalamiques, permettant de localiser précisément ces ganglions sur une image IRM pondérée en T1, alors qu'ils ne sont pas directement visibles sur cette modalité. Cet outil servira lors du planning préopératoire, à améliorer l'implantation des électrodes de stimulation. Une partie de ces travaux a été présentée lors de l'édition 2001 de la conférence internationale MICCAI (Ourselin et al., 2001a).

Partie IV: Conclusion

- Enfin, le chapitre 11 fait un bilan des différents travaux présentés dans ce mémoire et ouvre de nouvelles perspectives visant à améliorer notre algorithme ainsi que les différents atlas obtenus.

Première partie

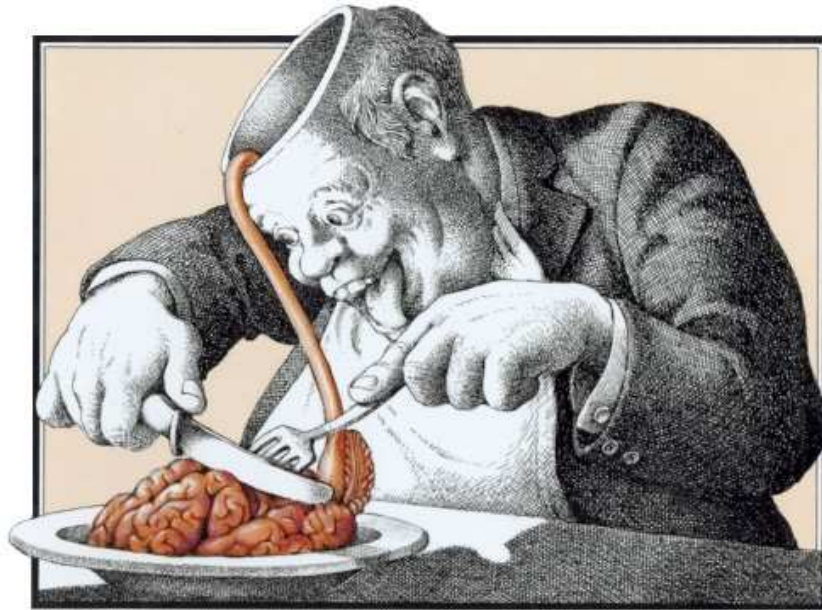
Analyse du problème

Chapitre 1

Actuellement : une imagerie histologique 2D

Ce chapitre présente l'histologie au travers des différents travaux de recherche effectués durant cette thèse. Après avoir décrit les procédés d'ac-

quisition des images histologiques, nous présentons les difficultés des analyses microscopiques bidimensionnelles, ainsi que l'intérêt de résoudre ce problème en trois dimensions.



Couverture de la bande dessinée La Bouffe (1982) de Claude SERRE

“Voir à l’intérieur du corps humain sans nuire”
(Hippocrate, Cos, 460 - Thessalie, 377 av. J.-C.)

1.1 L'histologie

L'histologie (étymologiquement, science des tissus, du grec *istos*: tissu et *logos*: science) s'est constituée, au milieu du 19^e siècle, à partir de la conjonction d'une théorie qui révolutionnait la biologie, la théorie cellulaire (avec Matthias Schleiden et Théodore Schwann, puis Virchow), et du perfectionnement d'un instrument vieux d'environ deux siècles, le microscope optique achromatique.

Rapidement, l'histologie s'est dégagée d'une anatomie microscopique purement descriptive, strictement morphologique, pour développer l'histophysiologie expérimentale. L'histologie devenait plus une physiologie microscopique, une biologie cellulaire et tissulaire, qu'une anatomie des tissus.

Au début des années 1960, l'introduction de la microscopie électronique en biologie et en médecine fut une véritable révolution qui donna lieu, grâce à la description des ultrastructures¹, à une réécriture complète de l'histologie.

La deuxième révolution qui a bouleversé l'histologie a été celle de la biologie moléculaire des années 1970-1980. Grâce à l'utilisation conjointe des moyens actuels d'observation microscopique (photonique, à fluorescence, électronique, confocale, *etc*) et des techniques modernes de détection *in situ*²(immuno-histo-chimie, hybridation *in situ*), l'histologie peut désormais identifier et localiser les constituants moléculaires de l'organisme.

Malgré les progrès de l'imagerie médicale moderne, en particulier de l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), l'histologie reste l'unique moyen d'étudier au niveau microscopique la structure et la fonction des tissus. En effet, les techniques d'imagerie comme la scanographie ou l'IRM ne sont pas appropriées, car elles ne peuvent fournir la précision nécessaire. Par exemple pour l'IRM standard, la résolution du voxel peut atteindre 1 mm, alors que pour les coupes histologiques (prélèvement de tissus par dissection) celle-ci est de quelques dizaines de microns, soit 100 fois moins (voir la figure 1.1).

Les coupes histologiques fournissent des informations très riches pour le diagnostic *post mortem* ou pour l'étude et l'analyse *in vivo* d'une pathologie (voir la figure 1.2). Cette interprétation microscopique fait partie intégrante de l'**anatomopathologie**³, branche incontournable de la médecine moderne pour bon nombre de spécialités (comme par exemple la cancérologie, la chirurgie ou la dermatologie). Comme dans toute démarche d'ordre histologique, la technique anatomopathologique associe une étape de production d'images, l'étape *macroscopique de dissection*, et une étape d'interprétation de ces images, l'*interprétation microscopique*. La macroscopie consiste en un examen à l'œil nu des altérations tissulaires. Cette étude permet d'effectuer des prélèvements tissulaires dirigés, c'est l'étape d'obtention des coupes histologiques. Ces prélèvements feront l'objet d'un examen microscopique. Afin d'appréhender ces images d'histologie, nous allons détailler le plus clairement et le plus simplement possible les étapes d'acquisition et d'analyse. Puis, nous démontrerons

1. Ultrastructures: structures microscopiques dont les détails ne sont accessibles qu'au moyen d'un microscope électronique (par opposition au microscope standard, c'est-à-dire photonique).

2. *in situ*: dans les tissus, dans les cellules.

3. L'anatomopathologie est l'application aux cellules et aux prélèvements tissulaires de diverses méthodes d'analyse basées principalement sur la morphologie, à des fins de diagnostic, de pronostic et de meilleure compréhension des causes et mécanismes des maladies.

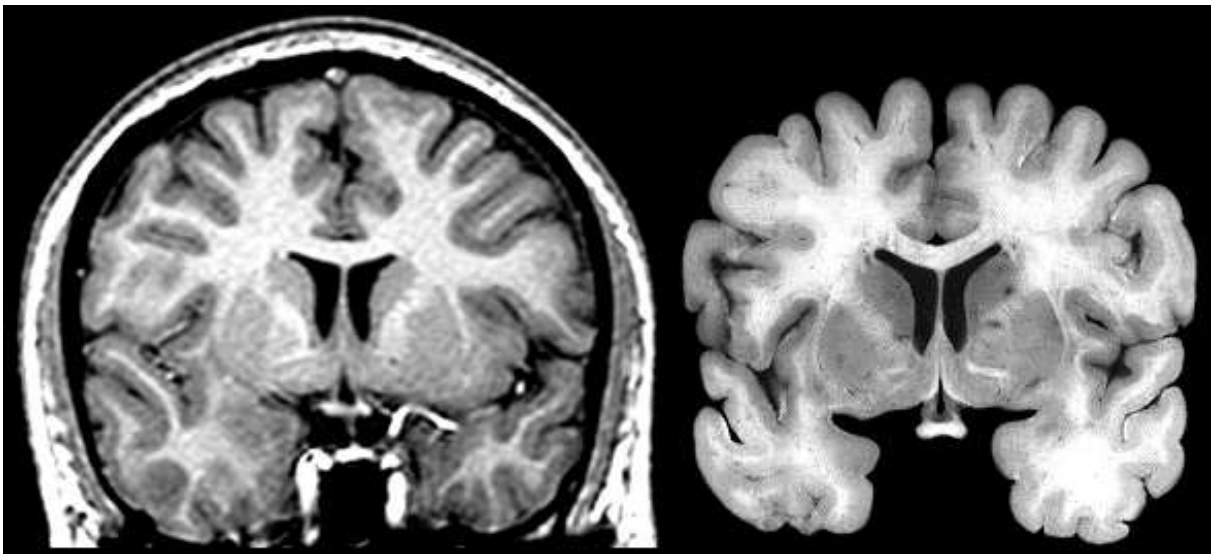


FIG. 1.1 – à gauche : coupe IRM coronale (centrée sur le chiasma optique); à droite : coupe histologique coronale de la même zone. Cette illustration provient de (Sundsten, 1994).

que l'informatique appliquée à ces images peut être un formidable outil d'aide à l'interprétation microscopique.

1.2 Obtention des coupes histologiques

L'analyse des techniques préparatoires de sections anatomiques (techniques d'histopathologie) nous permettra de mieux cerner les difficultés spécifiques de l'acquisition de ces images, encore peu étudiées en analyse d'images biomédicales (voir la figure 1.3). L'obtention des données histologiques peut se décomposer en plusieurs étapes : la préparation du tissu à disséquer, la coupe, l'étalement du tissu sur une lame de verre, puis la coloration.

1.2.1 Les techniques préparatoires

Le but est de rigidifier les prélèvements afin d'optimiser la qualité de la découpe. Deux méthodes sont employées, l'*imprégnation* ou la *congélation*.

1.2.1.1 Par imprégnation

L'imprégnation est une procédure permettant de remplacer l'eau du tissu par une substance solide chimiquement inactive. La paraffine est la substance la plus couramment utilisée. Cette technique très complexe peut être dissociée en trois étapes : la *fixation*, la *circulation*, puis l'*enrobage*. Notons que cette procédure est assez longue puisqu'elle nécessite de 6 à 8 heures.

La fixation doit immobiliser les tissus dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. De plus, elle doit permettre au tissu de résister aux diverses manipulations qu'il va subir.

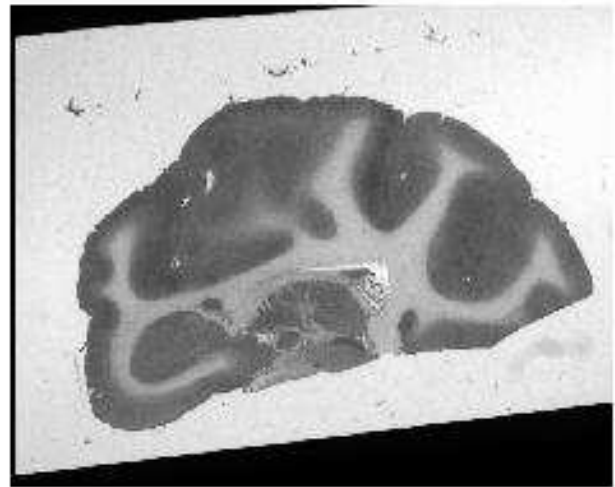
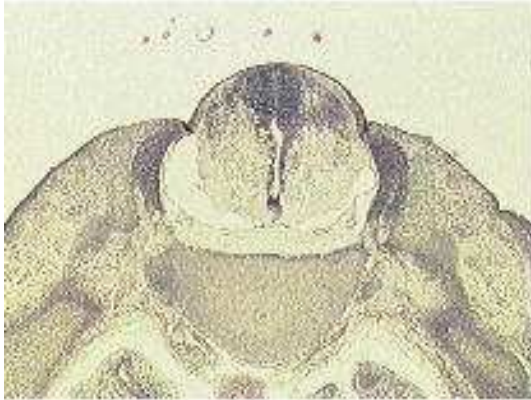
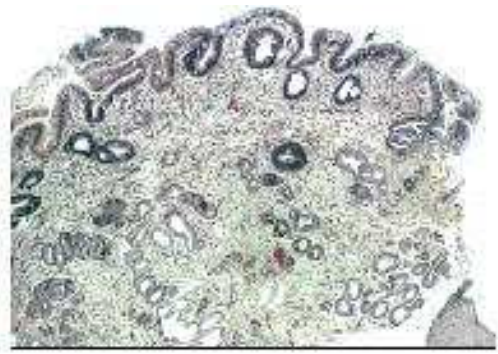


FIG. 1.2 – Différentes coupes histologiques avec des résolutions très variables, de l'ordre de quelques microns jusqu'au dixième de millimètre; en haut à gauche : coupe épaisse de cerveau humain, notée aussi coupe optique; en haut à droite : gastrite chronique et métaplasique; au milieu à gauche : coupe de carrefour laryngé, fœtus de 8 semaines d'aménorrhée (SA); au milieu à droite : polype du colon; en bas à gauche : coupe d'un hémisphère de cerveau humain; en bas à droite : coupe de cerveau de singe rhésus.

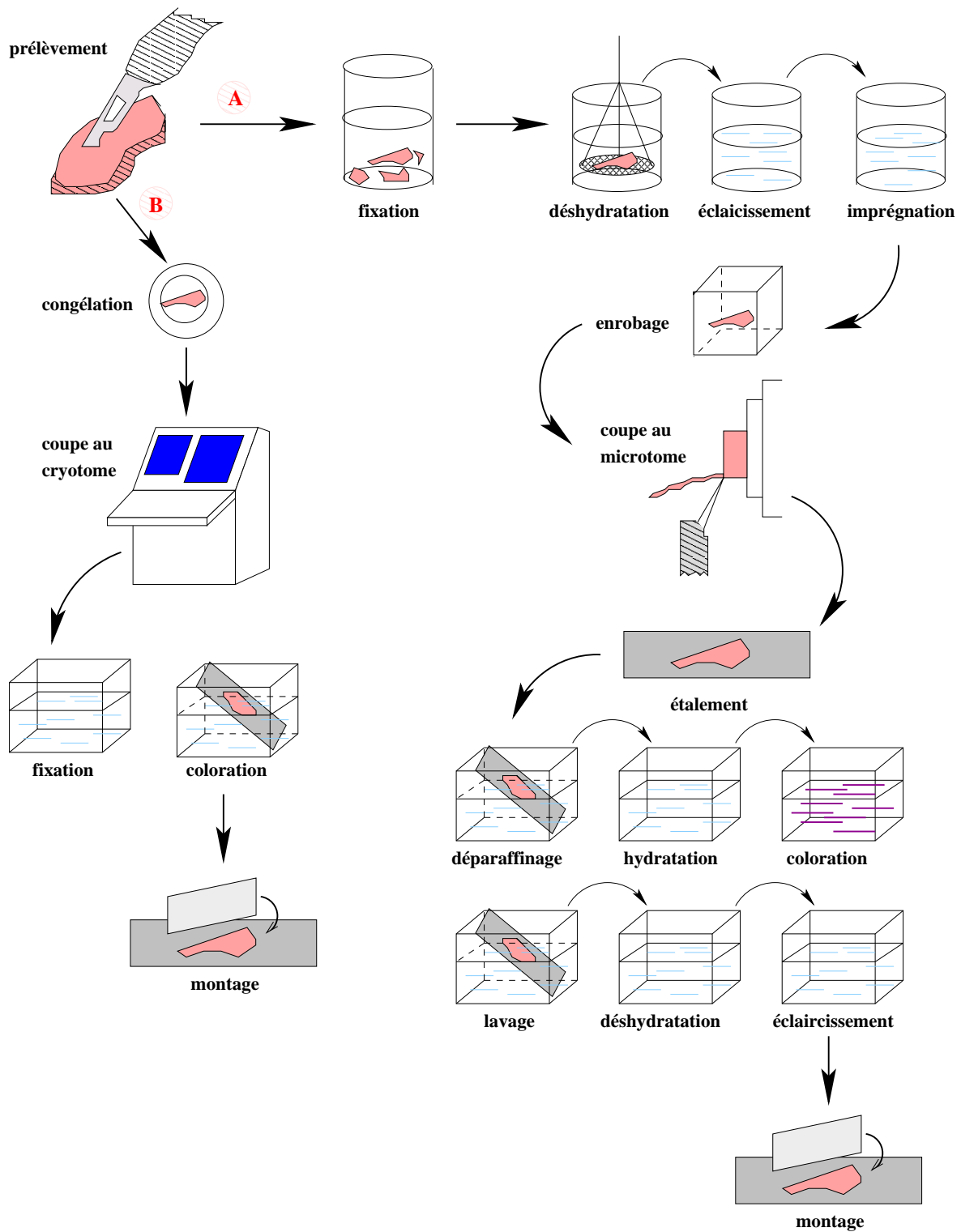


FIG. 1.3 – Schématisation des étapes qui conduisent à la confection de lames, soit par technique de l'inclusion à la paraffine (chemin A) ou par technique de congélation (chemin B).

Cette étape est cruciale car les tissus vivants sont des systèmes dynamiques qui répondent à la présence ou à l'absence de multiples stimuli. Ainsi, le changement d'environnement entraîne des modifications morphologiques tissulaires.

La circulation permet la déshydratation du tissu sous agitation avec un agent de plus en plus concentré. Cette déshydratation enlève les molécules d'eau, qui par l'effet indirect des agents, produit une rétraction importante des tissus. Dans les laboratoires d'anatomopathologie, l'agent le plus couramment utilisé est l'alcool dénaturé, mais on peut aussi utiliser d'autres agents déshydratants tels que le dioxane ou le méthanol par exemple. Une fois cette déshydratation effectuée, on remplace l'agent déshydratant par un solvant de milieu d'inclusion (éclaircissement). Cette étape n'est pas nécessaire si l'agent déshydratant est miscible au milieu d'inclusion. Là encore, la majorité des laboratoires utilisent après l'alcool 100° des bains de concentration croissante (dilution à l'alcool) d'hydrocarbure benzénique (Benzène C_6H_6 , Toluène $C_6H_5(CH_3)$, puis Xylène $C_6H_4(CH_3)_2$). L'imprégnation est l'étape finale de la circulation. En fait, les deux autres étapes n'existent que dans la mesure où elles préparent les tissus à subir l'imprégnation.

En plus de faciliter la manipulation, l'identification et l'entreposage, **l'enrobage** (en règle générale à la paraffine) permet de fournir aux tissus un support externe pendant et après la coupe. Au moment de la coupe, la présence de paraffine autour du tissu facilite l'opération. Pour que l'on puisse vraiment tirer parti de cet avantage, il est nécessaire que la paraffine utilisée pour l'enrobage ait les mêmes caractéristiques que celle qui a servi à l'imprégnation.

1.2.1.2 Par congélation

Lorsque l'inclusion en paraffine est inutilisable, on recourt à la congélation. On utilise aussi cette technique préparatoire lorsque l'on doit obtenir rapidement une coupe interprétable lors d'un examen extemporané⁴ en bloc opératoire, afin de poser un diagnostic pendant l'intervention chirurgicale. Le principe repose sur la congélation de l'eau contenue dans le prélèvement (cryotomie). La congélation se fait à l'aide de CO_2 , fréon ou azote liquide.

Cette technique présente l'avantage d'être très rapide. De plus, elle permet de s'affranchir des faiblesses du protocole traditionnel, comme les étapes préparatoires à l'inclusion à la paraffine, qui sont susceptibles de nuire à la préservation des substances qu'il faut mettre en évidence. Cependant, la congélation peut elle-même causer des artefacts et entraîner une distorsion des détails structuraux. De plus, l'obtention de coupes minces est très délicate et il est difficile d'obtenir des rubans de coupes (voir 1.2.2.1). Un problème non moins important est le stockage des tissus après congélation, qui s'avère très problématique en laboratoire, à cause de la température basse à maintenir.

4. Que l'on fabrique au moment du besoin.

1.2.2 Les techniques de coupes et d'étalement

1.2.2.1 Après inclusion en paraffine

Le bloc d'inclusion doit être dégrossi pour enlever la paraffine qui recouvre le tissu au dessus du plan de coupe. cette opération s'effectue avec une épaisseur de coupe d'environ 40 μm . Après cette opération, les blocs sont placés dans un bain d'eau glacée, le plan de coupe étant en contact avec la glace. Cette étape permet d'effectuer des coupes semi fines plus facilement en durcissant encore un peu plus la paraffine.

La coupe se fait à l'aide d'un microtome, et la qualité de celle-ci dépend essentiellement du savoir-faire du technicien. Le microtome consiste en un bras mobile où le bloc est fixé et d'un système de lame immobile. La partie mobile va suivre un mouvement descendant vertical avec un avancement horizontal fixe défini par le technicien. En fin de course, le bras se rétracte pour entamer la remontée verticale. Ce mouvement aboutit à la formation d'un ruban de coupes semi-fines d'une épaisseur qui est en général comprise entre 2 et 6 μm . Cette finesse permet aux rayons lumineux de traverser le prélèvement et d'éviter les superpositions cellulaires sous microscope.

Le ruban obtenu après la coupe doit être déplié puis étalé sur lame. Le déplissage s'effectue dans un bain d'eau tiède additionné d'agent permettant l'adhérence du tissu à la lame, comme par exemple la poly-L-lysine.

Enfin, les lames sont séchées sur plaque, puis dans un séchoir dédié. Après ce séchage, le tissu adhère à la lame et pourra subir une coloration.

1.2.2.2 Après congélation

Les coupes par congélation sont des sections de tissus frais congelés réalisées sur un microtome refroidi à $-20^{\circ}C$, appelé cryotome. Avec cette technique, on obtient des coupes semi-fines, qui doivent être rapidement traitées, car les tissus ne sont pas fixés. Cette méthode n'est pas utilisée en routine dans les laboratoires d'anatomopathologie, du fait de l'impossibilité d'obtenir des rubans de coupes. Cependant, cette méthode trouve tout son intérêt en biologie moléculaire et dans les blocs opératoires pour permettre au pathologiste de poser un diagnostic extemporané pendant l'intervention.

1.2.3 Les techniques de colorations et de montage

1.2.3.1 Après inclusion en paraffine

Quelques étapes préliminaires sont nécessaires avant la coloration du tissu. En effet, la coupe de tissu sur lame doit être déparaffinée et réhydratée. Le déparaffinage se fait dans un bain de solvant de paraffine, tel que le xylène. Ce xylène doit d'abord être rincé avec de l'alcool. Après ce rinçage, on doit réhydrater le tissu pour permettre sa coloration. Tout comme la déshydratation, celle-ci doit être progressive. Cette étape est une succession de bains de concentration en alcool décroissante

pour finir dans un bain d'eau. Ces bains préliminaires aboutissent à une coupe se rapprochant le plus possible de l'aspect du tissu *in vivo*.

Avant coloration, le seul moyen dont on dispose pour distinguer les diverses structures du tissu est la différence entre leurs indices de réfraction respectifs. On peut cependant faire ressortir la différence dans la composition chimique des structures tissulaires en colorant celles-ci. En effet, chaque composant tissulaire a un comportement particulier face aux colorants. Tout au long de ce manuscrit, nous aurons l'occasion d'utiliser des données avec des colorants différents, permettant donc de distinguer des structures différentes pour le même tissu. En effet, lorsque l'écart entre deux coupes est faible (de l'ordre de $10\mu m$), on peut appliquer des colorants différents à deux coupes successives et considérer qu'elles représentent la même réalité anatomique.

Après la coloration, il faut fixer la lame colorée et éviter la dégradation du tissu. On opère donc une nouvelle étape de déshydratation puis un bain de xylène en vue du montage avec la lamelle dans un milieu spécifique, ou bien directement dans du xylène qui collera l'ensemble lame-tissu-lamelle.

1.2.3.2 Après congélation

La cryotomie, comme nous l'avons vu précédemment, aboutit à une coupe non fixée. L'étape préparatoire à la coloration est donc une fixation. La méthode est ensuite équivalente à la coloration standard des coupes issues de tissus inclus en paraffine.

1.3 Les difficultés de l'interprétation microscopique

L'interprétation microscopique est le cœur du problème à résoudre par l'anatomopathologiste. Malgré tout le mal que peuvent se donner les techniciens afin de réaliser les coupes les plus parfaites possibles, la technique anatomopathologique classique présente des limites. A l'échelle micro-anatomique, à la frontière de l'anatomie et de la microscopie, l'anatomopathologiste se heurte à des difficultés d'analyses morphologiques précises :

- **Absence de vision globale :** l'organe à disséquer est souvent en général trop petit pour être abordé précisément avec des instruments classiques, parfois même sous la loupe avec des microdissecteurs, ceci d'autant que les tissus s'avèrent sinon partiellement lysés⁵, du moins très fragiles. Par ailleurs, l'étude microscopique stricte sur coupes histologiques est compliquée par la dimension de l'objet, trop grand pour figurer en totalité dans le champ du microscope. En outre, elle ne permet pas de procéder simplement et précisément à une authentique reconstruction dans l'espace.
- **Absence de correspondance entre sections :** à l'échelle microscopique, les détails de l'organisation microarchitecturale des tissus normaux ou pathologiques sont étudiés de

5. Provoquer une lyse : destruction d'éléments organiques (tissus, cellules, microbes) sous l'action d'agents physiques, chimiques ou biologiques.

manière exclusive en deux dimensions, avec une reconstruction subjective par l'observateur à partir d'une mise en correspondance mentale de coupes à différents niveaux. De ce fait, la complexité de certaines structures anatomiques, telles que par exemple les distributions vasculo-nerveuses, échappent en partie aux méthodes classiques d'investigation.

- **Plan de coupe unique :** la technique anatomopathologique est limitée par le caractère irréversible des coupes. Le plan de coupe, défini par le technicien et guidé par la pathologie recherchée ou le détail à mettre en évidence, est exclusif. Certains détails architecturaux ne peuvent donc bénéficier de coupes suivant un angle plus adéquat, permettant une étude précise.

L'ensemble de ces éléments plaide donc en faveur du développement d'une technique de reconstruction en trois dimensions à partir de coupes histologiques sériées, complétant les méthodes d'investigation classiques. Au niveau microscopique, qui correspond à un agrandissement de plus de 100, la reconstruction 3D nous permettrait de définir de manière plus précise des paramètres histologiques et cytologiques tel que l'angiogénèse⁶ tumorale en oncologie, le développement de la fibrose dans l'hépatite, les mutations du gène de la PrP dans les maladies à prions, et plus généralement, de quantifier des phénomènes physiologiques et pathologiques. Au niveau macroscopique, comme nous l'avons expliqué précédemment, cette reconstruction nous permettrait d'étudier des objets trop petits pour être correctement disséqués et aussi trop grands pour être seulement analysés en coupes bidimensionnelles.

Outre l'interprétation proprement dite des données histologiques, cette reconstruction rapprochera l'histologie des autres modalités modernes d'imageries médicales. S'ouvrirait alors la possibilité de fusionner ces différentes modalités avec le bloc histologique, apportant aux médecins l'opportunité de créer des atlas n'existant à l'heure actuelle que sur papier : les atlas histologiques.

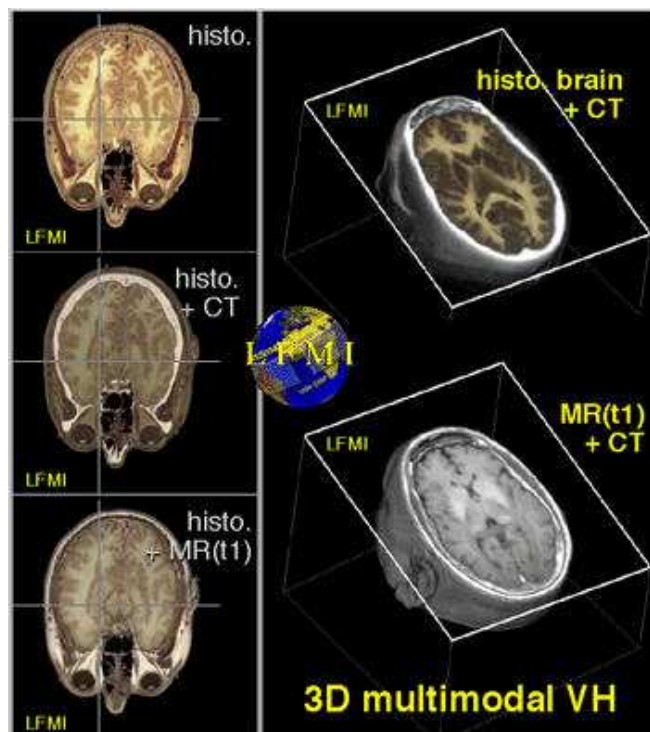
6. L'angiogénèse est un mécanisme de néovascularisation prenant naissance à partir d'un réseau capillaire préexistant. Elle est particulièrement importante et indispensable au cours de nombreux processus physiologiques tels que le développement embryonnaire, l'implantation du placenta mais aussi pathologique, en particulier pour la croissance des tumeurs, le développement des métastases.

Chapitre 2

Un besoin croissant : les atlas histologiques 3D

Dans ce chapitre, nous présentons au travers de plusieurs applications, l'importance grandissante de créer des atlas histologiques tridimensionnels. Pour

cela, nous détaillons les projets de recherche ainsi qu'un état de l'art des différents problèmes de recalage liés aux coupes histologiques.



Représentation de divers recalages multimodaux des données du *visible human project* (NLM, 1986).

Source : http://www.expasy.ch/LFMI/LuBmdms_multimodal.html

2.1 Présentation générale

Les révolutions technologiques en imagerie médicale ont eu une répercussion extraordinaire sur les sciences cognitives et sur la connaissance structurelle et fonctionnelle du cerveau. Du fait de la complexité et de la variabilité inter-sujet de cette organisation structurelle, son étude approfondie a nécessité un rassemblement scientifique impressionnant. Avec la vision par ordinateur, l'analyse d'images, la synthèse d'images ou encore l'intelligence artificielle, l'informatique est devenue pour les médecins un outil incontournable pour la manipulation et l'analyse de données médicales, et plus particulièrement la manipulation d'images du cerveau.

Les premiers travaux concernant l'organisation structurelle du cerveau ont donné le jour à des cartes planes (atlas bidimensionnels). Celles-ci ont énormément contribué à la connaissance anatomique cérébrale, mais ont rarement contenu des informations fonctionnelles. De plus, chacune de ces cartes a une résolution et une échelle souvent très différente, rendant difficile la coopération et la fusion de tous ces outils. Afin de pallier ce problème, la communauté scientifique a décidé de créer de nouvelles cartes, mais dans un référentiel commun, permettant de fournir une information plus riche. Ce nouvel outil est l'atlas tridimensionnel de cerveau.

Basés sur un système de coordonnées tridimensionnel standardisé ou sur un système de stéréotaxie, les atlas de cerveau fournissent un cadre plus général à la fusion de données, d'ordre anatomique ou/et fonctionnelle. Depuis quelques dizaines d'années, avec l'avènement de la neurochirurgie moderne, la nécessité de créer de nouveaux atlas plus précis et surtout plus détaillés est grandissante. C'est dans ce cadre que nous avons effectué une partie de notre travail. Par le biais de trois collaborations, deux projets européens nommés **QAMRIC**¹ et **MAPAWAMO**² ainsi que le projet **SIERA**³, nous avons mis en œuvre de nouveaux outils d'aide à la création d'atlas de haute résolution spatiale, c'est-à-dire fondés sur l'histologie. Dans les sous-partie suivantes, après avoir résumé ces actions, nous allons tenter d'en faire ressortir un ensemble de tâches communes, qui formeront le fil conducteur de cette thèse. Le lecteur curieux trouvera au chapitre 3 un bref survol médical des deux principales pathologies étudiées ainsi que l'apport de l'imagerie dans celles-ci : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (*CJD*) ainsi que la maladie de Parkinson.

2.1.1 Projet européen QAMRIC

Le diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ne peut se faire actuellement que par une analyse *post mortem* des tissus du cerveau. Beaucoup d'efforts sont déployés en Europe pour créer de nouvelles techniques afin de diagnostiquer *in vivo* et précocement cette maladie. A l'aide de

1. Quantitative Analysis of MR Scans in Creutzfeldt-Jakob Disease, 1998-2001, numéro de projet : RTD/BMH4-CT98-6048.

2. Mapping visual cortical regions in awake, behaving monkey using functional MRI, 2000-2003, numéro de projet : QLRT-1999-30161.

3. Salpêtrière Inria Experimental Registrable Atlas, 1998-2001. Le projet SIERA, en partie financée par la société MEDTRONIC, est une collaboration académique entre l'INSERM U289 (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), l'Hôpital de La Pitié Salpêtrière (service de neuradiologie) et le projet EPIDAURE.

l'imagerie par résonance magnétique (IRM), des anomalies (hyper signaux) ont été observées *in vivo* dans la matière grise du cerveau profond. Ce qui fut aussi le cas sur des IRM *post mortem*, laissant supposer un lien avec les changements pathologiques observés sur des coupes histologiques du cerveau. La possibilité pour le médecin de pouvoir comparer ces différentes données (IRM *in vivo*, IRM *post mortem* et coupes histologiques) pourra peut-être mettre en évidence des changements pathologiques difficilement identifiables sur l'IRM *in vivo*, et ainsi amener à un diagnostic précoce de la maladie.

2.1.2 Projet européen MAPAWAMO

La majorité de nos connaissances sur le système visuel humain provient de la comparaison avec des systèmes expérimentaux réalisés en majorité sur des singes. Le but de ce projet est d'utiliser de nouvelles techniques d'imagerie médicale, tel que l'IRM fonctionnelle (IRMf), afin de comparer directement la carte corticale visuelle du singe et de l'humain.

Pour cela, on réalise un panel de tests cognitifs (stimuli visuels dans ce projet) sur l'animal, afin de stimuler des zones cérébrales que l'on va observer à l'IRMf, d'une résolution standard de 64^3 voxels. D'autre part, on utilise des marqueurs métaboliques adaptés, injectés au singe *in vivo*, encore visibles *post mortem*. Des coupes histologiques permettent alors de déterminer anatomiquement les régions corticales stimulées lors des expériences visuelles. Puis, après avoir créé un atlas histologique, nous pourrions fusionner celui-ci avec les IRMf en utilisant comme intermédiaire une IRM haute définition pondérée en T1. Un des problèmes majeur de ce projet sera d'ailleurs la très grande différence de résolution entre l'IRMf et l'histologie.

2.1.3 Projet SIERA

En France, la maladie de Parkinson touche près de 100 000 personnes. Cette maladie neurodégénérative est une des plus répandue à travers le monde. Elle se traduit par une destruction progressive des neurones du cerveau, processus normal du vieillissement, mais accéléré considérablement par la maladie. Suivant la pathologie, cette destruction se fait de manière sélective, entraînant un dysfonctionnement cérébral spécifique. Pour la maladie de Parkinson, ce sont les neurones du tronc cérébral, la substance noire, qui dégèrent. Il en résulte la triade des symptômes de la maladie: tremblements des membres au repos, rigidité musculaire, akinésie ou bradykinésie (impossibilité ou ralentissement des mouvements).

Il y a une quinzaine d'années, une méthode thérapeutique révolutionnaire a été introduite par l'équipe française de Alim-Louis Benabid et Pierre Pollak à Grenoble. Elle consiste à introduire des microélectrodes dans le noyau subthalamique, alimentées en permanence par une pile (Benabid et al., 1987). Les résultats sont spectaculaires, mais l'intervention est très lourde. Elle requiert un appareillage très coûteux, et demande l'intervention d'une équipe médicale hautement qualifiée pendant une dizaine d'heures. Une des clés de la réussite de l'opération est la parfaite localisation des ganglions de la base (noyau subthalamique) sur l'IRM pondérée en T1, en conditions stéréotaxiques, une innovation médicale de (Dormont et al., 1997). Cette modalité est choisie pour

sa grande précision anatomique. Cependant, les ganglions de la base sont très difficilement identifiables sur une IRM pondérée en T1, mais visibles en pondération T2. Pour obtenir une très bonne qualité de visualisation en pondération T2, on utilise de forts gradients, ce qui perturbe l'image et créent des distorsions. Il est encore impossible d'affirmer que l'image des ganglions de la base en pondération T2 est bien une réalité anatomique, c'est-à-dire d'affirmer que les niveaux de gris observés permettent de localiser précisément les ganglions de la base. C'est pourquoi on utilise un atlas histologique afin de localiser plus précisément ces noyaux, à la fois en pondération T1 et T2. Notons que d'autres équipes travaillent sur la détection des noyaux subthalamiques dans les images IRM, notamment en utilisant la redondance d'informations morphologique et topologique, afin de segmenter plus précisément ces noyaux. Des premiers résultats d'une équipe française ont été d'ailleurs présentés lors de l'édition 2001 de MICCAI (Barra et al., 2001), travaux issus de la thèse de Barra (Barra, 2000).

Le but de notre collaboration est donc de réaliser un atlas histologique des ganglions de la base avec une série de coupes anatomiques, fusionnées avec une IRM *post mortem* pondérée en T1 du même individu. La fusion de cet atlas sur les IRM (T1 et T2) d'un patient aura un double emploi : une très bonne localisation des ganglions ainsi qu'une étude post opératoire de la position des électrodes pour une série de patients. Cette étude pourrait par exemple amener à démontrer la réalité anatomique de la localisation des ganglions de la base en pondération T2.

2.1.4 Conclusion

À la fois *aide au diagnostic* pour le projet QAMRIC, *recherche de l'activité fonctionnelle* dans le projet MAPAWAMO, ainsi que *aide à la planification et étude fonctionnelle* pour le projet SIERA, les coupes histologiques se révèlent être au centre de nos différents problèmes (voir la figure 2.1). Pour ces trois actions, il est nécessaire de *créer* un bloc tridimensionnel à l'aide des coupes histologiques alignées, puis de le *fusionner* avec une modalité d'imagerie médicale moderne tel que l'IRM anatomique (QAMRIC et SIERA) ou bien l'IRM fonctionnelle (MAPAWAMO). Ces deux tâches représenteront le fil conducteur de ce mémoire.

Afin d'évaluer les difficultés techniques, nous allons dans un premier temps énumérer l'existant scientifique. La section suivante est consacrée à un état de l'art du recalage de coupes histologiques suivi de celui sur la création d'atlas par fusion histologie/IRM.

2.2 État de l'art

2.2.1 Le recalage de coupes histologiques

L'utilisation de données histologiques provenant d'un laboratoire d'anatomopathologie présente plusieurs difficultés. Comme nous avons pu le constater en section 1.2, l'obtention des coupes histologiques entraîne un nombre important d'artefacts. Lors de l'imprégnation (voir la sous-section 1.2.1.1), l'étape de déshydratation (circulation) à l'alcool diminue le volume de la coupe et

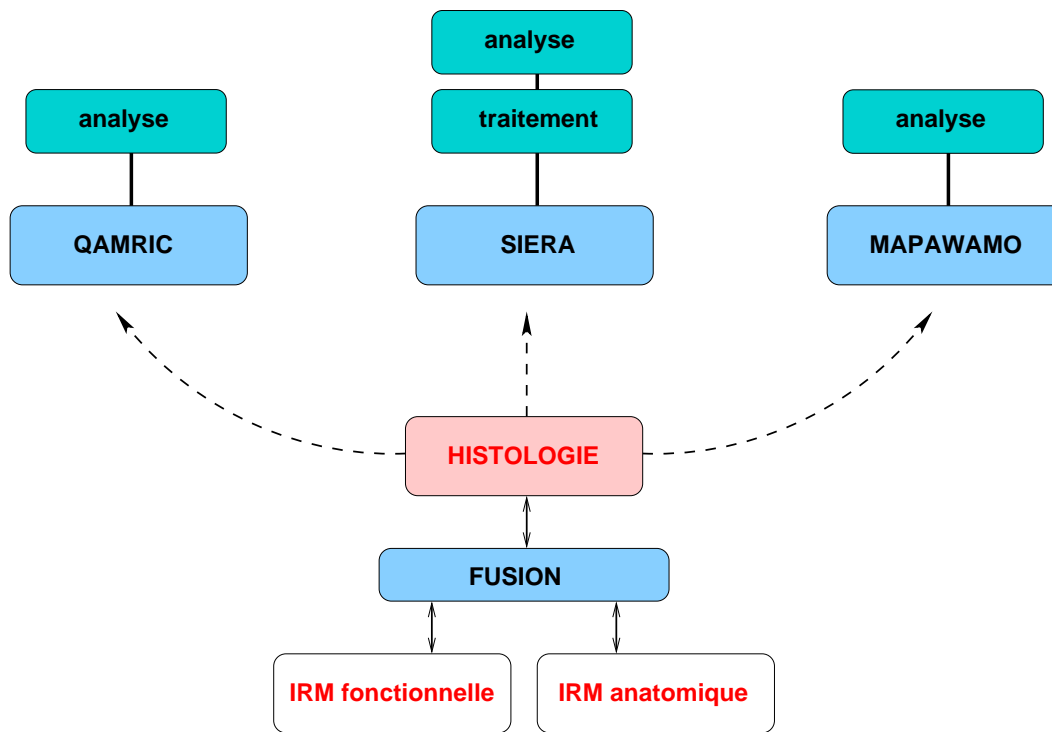


FIG. 2.1 – *L’histologie par rapport aux différents projets.*

déforme les tissus (distorsion géométrique). Pendant l’étape de découpe (voir la sous-section 1.2.2) par microtome ou cryotome, les contours des coupes peuvent être déchirés et distordus. Le déparaffinage et la coloration (voir la sous-section 1.2.3) produisent aussi des artefacts conséquents. En effet, la réhydratation rend fragile les tissus et ils peuvent se déchirer sous l’action du xylène. Ce phénomène peut notamment provoquer des coupes très abimées qui seront manquantes de la série finale. Pour la coloration, il est très difficile que le colorant diffuse de manière uniforme sur la coupe et un biais d’intensité peut se créer artificiellement. On doit donc placer toutes les coupes dans le même cycle de coloration, ce qui peut se révéler délicat si on souhaite réaliser un grand nombre de coupes. La numérisation des images peut aussi créer des artefacts. Si l’illumination est inhomogène lors de la photographie, on observera un contraste artificiel sur la coupe. Il est aussi très fréquent que le fond de la photographie soit perturbé par diverses tâches (colorants, débris cellulaires ou tissulaires).

Le fait que les structures visibles sur deux coupes successives ne représentent pas la même réalité anatomique est une difficulté spécifique au recalage de coupes histologiques. En effet, l’hypothèse principale du recalage est que l’on mette en correspondance deux objets identiques, et celle-ci n’est plus valide dans notre problème. Nous devons donc faire notre propre hypothèse sur le type de transformation à rechercher. Sans aucune connaissance *a priori* sur les déformations, le mouvement global qui est en général considéré entre deux coupes, est une **transformation rigide**. Il est bien sûr possible de calculer des transformations plus complexes (voir le tableau 2.1), mais nous verrons ultérieurement qu’il vaut mieux rechercher une transformation rigide entre les coupes, puis utiliser

méthodes		transformation rigide ou affine	raffinement du recalage
manuelles		(Laan et al., 1989) (Rydmark et al., 1992) (Kreite, 1992) (Deverell et al., 1993) (Carlbon et al., 1994) (Đurikovič et al., 1998)	
géométriques	marqueurs externes	(Goldszal et al., 1995) (Streicher et al., 1997)	
	axes principaux d'inertie	(Hibbard et Hawkins, 1988)	
	points	(Kozinska, 1997) (Rangarajan et al., 1997a) (Rangarajan et al., 1997b) (Rangarajan et al., 1999)	
	contours	(Zhao et al., 1993) (Kay et al., 1996)	(Verbeek et al., 1990) (Verbeek et al., 1991; Verbeek, 1992)
iconiques		(Hibbard et Hawkins, 1988) (Andreasen et al., 1992) (Skolund et al., 1993) (Hibbard et al., 1993) (Zhao et al., 1993)	(Guest, 1994a) (Guest et Baldock, 1995) (Jansson et al., 1995)

TAB. 2.1 – *État de l'art du recalage de coupes histologiques.*

une information supplémentaire, comme la forme globale ou une autre modalité d'imagerie, afin de compenser les distorsions.

Il est très difficile d'énumérer de manière exhaustive l'ensemble des travaux sur le recalage d'images médicales. L'état de l'art de (Brown, 1992) ainsi que de (Maintz et Viergever, 1998) sont de très bonnes références concernant l'ensemble des différentes familles des méthodes de recalage (les méthodes géométriques et iconiques). Le lecteur particulièrement intéressé par les méthodes géométriques peut se référer à (Zhang, 1993; Audette et al., 2000). En ce qui concerne les méthodes iconiques, (Roche, 2001) présente une excellente synthèse des différentes approches existantes.

Dans notre étude, nous nous limiterons à un état de l'art des techniques de recalage relatives à la reconstruction de bloc histologiques. Différentes méthodes ont été proposées afin de reconstruire un volume tridimensionnel histologique, c'est-à-dire aligner ou recaler une série de coupes anatomiques. Elles sont énumérées dans le tableau 2.1 et décrites avec plus de détails ci-dessous.

2.2.1.1 Méthodes manuelles

La méthode la plus couramment utilisée en laboratoire est le recalage manuel, l'utilisateur recalcule interactivement les coupes à l'aide d'un logiciel graphique (Rydmark et al., 1992; Kreite, 1992; Deverell et al., 1993; Carbon et al., 1994; Đurikovič et al., 1998). Certains auteurs ajoutent une connaissance *a priori* afin d'assister leur recalage manuel. Laan *et al.* utilisent l'image du bloc histologique avant la découpe afin de guider le recalage (Laan et al., 1989). Comme les coupes numérisées sur le microtome sont implicitement recalées, ils obtiennent au final un ensemble de données histologiques recalées. L'utilisateur sélectionne six points sur chaque couple d'images (coupe sur le microtome et coupe sur la lame) afin d'estimer une transformation affine.

L'utilisation d'une autre modalité afin d'estimer le recalage histologique est une méthodologie très intéressante, qui sera utilisée ultérieurement par plusieurs auteurs (voir section 2.2.2.3), mais qui ne peut s'appliquer qu'aux coupes anatomiques macroscopiques.

Ces techniques sont difficilement reproductibles, puisqu'elles dépendent de l'expertise de l'utilisateur. De plus, dans le cas d'une série de plusieurs centaines de coupes, ces méthodes sont très fastidieuses. Cependant un avantage indéniable est la très grande liberté laissée au médecin de se focaliser sur une partie spécifique de l'objet, et d'avoir un contrôle sur le recalage.

2.2.1.2 Méthodes fondées sur des marqueurs

Des aiguilles (voir la figure 2.2) transperçant les tissus avant la découpe sont un type de marqueurs souvent utilisés (Goldszal et al., 1995). Une fois les aiguilles enlevées, on découpe le bloc histologique, puis on utilise les trous des aiguilles pour réaligner les coupes. Le technicien doit couper soigneusement dans un plan normal aux aiguilles afin d'éviter un désalignement artificiel. D'autre part, les distorsions créées lors de la section des coupes peuvent désaligner les marqueurs, altérer les tissus et rendre difficile un diagnostic *post mortem*. De plus, dans certains cas, la perte d'information tissulaire provoquée par les aiguilles peut perturber l'analyse anatomique de la reconstruction histologique.

(Streicher et al., 1997) ont proposé une méthode basée sur des marqueurs externes. Les tissus sont enrobés autour de 4 tubes, enlevés après durcissement de la paraffine. Après le montage, lors de la numérisation, on utilise la position initiale des tubes afin de connaître la transformation à appliquer (translation, rotation, facteurs d'échelle). Cette technique donne de très bons résultats, mais nécessite un matériel très important et peu commun en laboratoire.

2.2.1.3 Méthodes fondées sur des attributs géométriques

Une méthode classique consiste à segmenter les structures anatomiques pour calculer les axes principaux d'inertie (voir l'annexe A) (Alpert et al., 1990; Hibbard et Hawkins, 1988). Cependant, Schormann *et al.* ont prouvé que cette technique était imprécise pour le recalage de coupes histologiques (Schormann et Zilles, 1997).

Il est aussi possible d'utiliser des stratégies d'appariements de points, tel que l'algorithme du

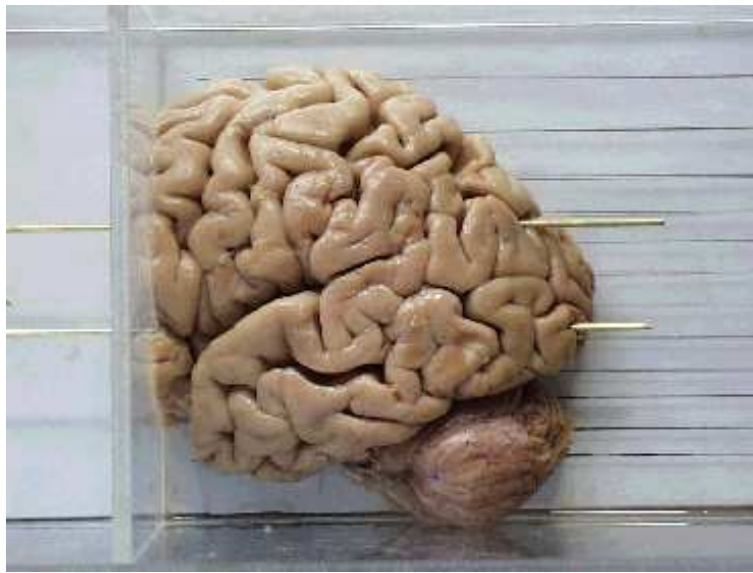


FIG. 2.2 – Cerveau humain utilisé dans le projet SIERA, pour la construction des ganglions de la base (voir la partie 2.1.3).

“Point le plus Proche Itéré” (PPI ou ICP⁴ pour les anglophones) (Besl et McKay, 1992; Zhang, 1994). On doit pour cela extraire un ensemble de points sur chaque coupe, puis les mettre en correspondance. Rangarajan *et al.* ont étudié ces méthodes dans le cadre du recalage de sections anatomiques. Elles sont basées sur la minimisation d’une fonction d’énergie entre les nuages de points par un processus alterné *appariement-estimation*. Ils ont introduit une approche probabiliste au problème de recalage, et développé plusieurs modèles, fondés sur des poids gaussiens (Rangarajan et al., 1997b) et sur l’information mutuelle (Rangarajan et al., 1999). Le lecteur intéressé par ces méthodes peut trouver un état de l’art, ainsi qu’une extension originale de l’ICP par l’algorithme EM dans (Granger et al., 2001a; Granger et al., 2001b). Rangarajan a aussi présenté une extension de la méthode de Procruste⁵ qui permet, comme ses deux autres algorithmes, de mettre en correspondance deux nuages de points non étiquetés (Rangarajan et al., 1997a).

On peut aussi remarquer les travaux de Dorota Kozinska (Kozinska, 1997), utilisant un ensemble de points extraits de coupes histologiques (en l’occurrence des coupes de cerveau de rat dans cet article) afin d’aligner rigidement les images. L’auteur minimise une fonction de disparité entre les nuages de points par l’algorithme de Levenberg-Marquardt. Cette fonction de disparité est calculée à partir d’une carte de distance (Borgefors, 1984), elle-même définie grâce à des cartes de distance euclidienne.

D’autres auteurs ont préféré utiliser une technique de recalage fondée sur les contours. Kay *et al.* ont réalisé une étude des micro-circulations sanguines dans les cancers de la prostate

4. ICP : Iterative Closest Point.

5. Procruste était un bandit Grec qui “ajustait” la taille de ses victimes en fonction de la taille du lit dans lesquels il les faisait s’allonger. Il coupait ce qui dépassait et tirait sur ce qui était trop court.

(Kay et al., 1996) par le biais de cette méthode. En calculant des contours grossiers par filtrage de Sobel et seuillage, ils utilisent des outils morphologiques afin d'extraire coupe à coupe les contours principaux. Puis, la mise en correspondance de ces contours est effectuée par l'algorithme ANALYSETM (Robb, 1993), utilisant un recalage par distance de chamfer (Borgefors, 1988; Jiang et al., 1992). On peut trouver de belles reconstructions des travaux de Kay sur ce sujet dans (Kay et al., 1998).

(Zhao et al., 1993) ont appliqué la technique du flot optique à la mise en correspondances de contours de coupes histologiques de rats. Ces méthodes sont très rapides, mais nécessitent une très bonne estimation des contours. Cette remarque s'applique d'ailleurs à toutes les méthodes basées sur l'extraction de primitives géométriques. En effet, la précision du résultat est implicitement reliée à la qualité de ces primitives (points ou contours dans notre cas).

2.2.1.4 Méthodes fondées sur des attributs iconiques

Enfin, les méthodes iconiques, c'est-à-dire fondées sur des mesures de similarité (Chapitre 4 section 4.3.2), permettent aussi l'alignement histologique. L'idée générale est de rechercher une transformation rigide entre deux coupes successives, en maximisant (ou minimisant) un critère entre les pixels correspondants des images.

Zhao *et al* ont proposé une deuxième utilisation du flot optique, mais basé sur l'intensité (Zhao et al., 1993). Comme toutes les méthodes dépendant du gradient des images, une difficulté importante est le manque de robustesse au biais d'intensité ainsi qu'aux distortions géométriques.

(Andreasen et al., 1992) minimisent les différences d'intensité au carré, pondérées par un terme de contraste entre les intensités. Une technique sensiblement identique a été proposée dans (Skolund et al., 1993). Ces approches sont très rapides mais malheureusement peu robustes.

Les travaux les plus populaires sont ceux réalisés par Hibbard (Hibbard et Hawkins, 1988; Hibbard et al., 1993). Après avoir effectué un pré-alignement par axes d'inertie, Hibbard *et al.* alignent deux coupes successives en utilisant l'analyse de Fourier. Plus précisément, ils utilisent deux idées : la transformation de Fourier Rapide (FFT) et le théorème de corrélation (Bracewell, 1986). La FFT permet de décomposer le problème multi-paramètres (*ie.* la recherche de la translation et de la rotation) en un problème à une seule variable : la rotation. Lorsque la rotation est estimée, on recherche le vecteur translation qui maximise la corrélation linéaire normalisée (Brown, 1992) entre les images initiales filtrées. Ces deux étapes sont intégrées dans un schéma itératif afin d'affiner la recherche. Un autre intérêt du domaine de Fourier est de pouvoir utiliser des filtres passe-bande pour ne pas prendre en compte les basses fréquences (interprétables comme le biais entre les images et leurs moyennes) ainsi que les hautes fréquences (représentant le bruit présent dans les images). Cette méthode donne de bons résultats, mais est très coûteuse en temps de calcul. De plus, elle est fondée sur un compromis entre la prise en compte des détails et la robustesse au bruit et aux occultations. Si par exemple il y a une occultation de taille λ dans l'image, la fréquence maximale du domaine devra être $\frac{1}{\lambda}$ afin d'être robuste à cette occultation. Cela entraîne donc une contrainte globale sur l'image, et limite la précision du recalage (on sera plus robuste mais moins précis).

2.2.1.5 Raffinement du recalage

Une fois le recalage global (paramétrique) effectué, certains auteurs ont désiré améliorer le résultat de l'empilement en proposant des méthodes de déformation élastique.

Dans une série de travaux, Verbeek *et al.* ont proposé une méthode de correction géométrique des coupes sériées (Verbeek et al., 1990; Verbeek et al., 1991). Une fois encore, une modalité intermédiaire est utilisée pour effectuer cette correction : les images avant la découpe. Ces corrections sont basées sur les contours et effectuées en deux étapes. Une détection de contours est effectuée sur les deux images, puis une approximation de la déformation est mise en œuvre par la recherche d'une transformation affine entre ces contours (très similaire aux travaux de (Laan et al., 1989)). La deuxième étape consiste à rechercher localement des distorsions par un processus itératif, par cartes de distances euclidiennes entre les contours (Verbeek, 1992). Cette méthode est semi-automatique (seuillage manuelle de chacune des images) et nécessite évidemment une très bonne estimation des contours.

Jansson a proposé une méthode basée sur la recherche locale de déformations (Jansson et al., 1995). Il recherche sur un masque de taille 3×3 la différence de niveaux de gris accumulée (IMM)⁶ qu'il minimise dans un voisinage donné. Il filtre alors son champ de déplacement à l'aide d'un filtre médian et alterne les deux étapes jusqu'à convergence (*ie* jusqu'à ce que les déplacements soient nuls). Malgré les choix méthodologiques très critiquables, comme par exemple le critère IMM, cette technique peut s'avérer très performante si on rend plus robuste ces différentes étapes. Il faut cependant prendre garde à ne pas prendre un voisinage trop grand, afin ne pas perdre la forme globale de l'objet, car on peut facilement imaginer transformer un cône en tube par ce processus, en élargissant les formes.

Les travaux les plus originaux et les plus aboutis concernant le raffinement du recalage de coupes histologiques proviennent de l'équipe de Baldock, du laboratoire *MRC Human Genetic Unit* de l'université d'Edinburgh. Dans le cadre d'un projet de création d'atlas de souris (Baldock et al., 1997), cette équipe a produit plusieurs reconstructions de corps complet de souris, à plusieurs stades de développement. Une fois le recalage effectué (ils utilisent pour cela la méthode de Hibbard), ils affinent leur résultat par une technique d'éléments finis (FEM) (Bathe, 1982). L'idée est de modéliser chaque section comme étant une plaque mince élastique. On simule l'effet d'un ressort entre chaque correspondance (entre deux images successives), et on fait évoluer le système jusqu'à sa position d'équilibre (Guest, 1994a; Guest et Baldock, 1995). Cette méthode donne de très bon résultats, mais a tendance à lisser les images. De plus, l'écart inter-coupes doit être le plus faible possible pour que les résultats soient bons.

2.2.1.6 Conclusion

Après ce tour d'horizon des méthodes de recalage de coupes histologiques, nous pouvons nous apercevoir de la diversité des méthodes proposées (voir le tableau 2.1). Cependant, les études les

6. IMM : Index of MisMatch.

plus abouties et minimisant le degré d'interaction avec l'utilisateur, penchent vers des approches iconiques (notamment grâce aux travaux de Hibbard). De part la richesse des informations présentes dans l'intensité des images, nous orienterons notre travail vers une approche basée sur l'intensité. Néanmoins, les méthodes géométriques, particulièrement de type ICP, tendent à être nettement plus robustes que les méthodes iconiques, si l'extraction des primitives géométriques nécessaires n'est pas entachée d'erreurs grossières. C'est pour cette raison que nous étudierons la possibilité de faire collaborer les deux types d'approches.

2.2.2 La création d'atlas par fusion histologie/IRM

Le recalage d'images est souvent une étape cruciale pour les applications médicales. Pour la création d'atlas (Toga et Thompson, 2001), la qualité de celui-ci dépend fortement de la qualité du recalage, et dans notre cas, du recalage histologie-IRM. Il est important de signaler que ce dernier problème a été peu traité dans la littérature, du fait des nombreux problèmes méthodologiques qu'il soulève.

2.2.2.1 Méthodes fondées sur des attributs géométriques

Jacobs *et al.* (Jacobs et al., 1999) ont réalisé une étude sur des cerveaux de rat, proposant un recalage 2D de coupes histologiques sur une image IRM. Les auteurs utilisent un recalage de surfaces très proche des travaux de Pelizzari (Pelizzari et al., 1989), afin de déterminer une transformation rigide entre la coupe histologique et l'image IRM correspondante. En fait, les auteurs font l'hypothèse (assez discutable d'ailleurs) qu'ils savent déterminer précisément quelle coupe histologique correspond à un plan bidimensionnel de l'IRM. Jacobs *et al.* affinent leur résultat en déformant les contours de l'IRM sur l'histologie par transformations splines (théorie des splines plaque-mince décrite dans (Bookstein, 1989)).

Dans cette étude, les auteurs utilisent des contours externes du cerveau (surface corticale, ventricules), visibles à la fois en IRM et sur les coupes histologiques. Cela n'est pas toujours possible; par exemple, dans le cadre du projet SIERA, nous verrons qu'il nous est impossible d'utiliser des contours (voir le chapitre 10).

2.2.2.2 Méthodes fondées sur des attributs iconiques

Schormann *et al.* (Schormann et al., 1993) proposent une méthode basée sur la corrélation d'amers. Dans cet article, les auteurs émettent l'hypothèse que les coupes histologiques sont correctement alignées, et qu'il n'y a qu'une rotation faible entre les images (pré-alignement manuel). Pour le recalage histologie/IRM, l'utilisateur choisit un ensemble de points de référence sur l'IRM, un sous volume est alors défini autour de ces points, puis une recherche locale basée sur le coefficient de corrélation est effectuée. Ce critère fait l'hypothèse qu'il existe une relation affine entre les intensités des images à recaler (Roche et al., 2000). Une fois ces correspondances effectuées, les auteurs estiment une transformation affine entre les images. Cette méthode semble être un intéressant

point de départ d'une approche alliant une méthode iconique (recherche des appariements) à une méthode géométrique (estimation de la transformation).

Schormann et Zilles ont aussi réalisé une étude statistique très intéressante sur les distorsions des images histologiques (Schormann et al., 1995), afin d'améliorer le recalage avec l'IRM. Dans cette étude, les auteurs montrent que les distorsions locales dues à la découpe et aux étapes préparatoires aux données histologiques, suivraient une distribution de Rayleigh. Ils mettent à profit cette constatation en déterminant un modèle de propagation de distorsions locales. Cette méthode utilise, une fois de plus, les contours externes des coupes anatomiques et de l'IRM, afin d'estimer des correspondances. Les auteurs font alors l'hypothèse que la déformation est plane, ainsi que la correspondance coupe à coupe est correcte. Une fois ces correspondances effectuées, ils utilisent leur modèle afin de déterminer la déformation sur toute la coupe. Comme toutes les approches basées sur les contours, la qualité du résultat dépendra implicitement de la qualité de l'extraction, ainsi que de la qualité des données (bords non déchirés par exemple). Une extension de ce travail est présentée dans (Schormann et al., 1996). En utilisant le résultat précédent, les auteurs désirent améliorer leur recalage par l'utilisation des potentiels élastiques, notamment par l'intermédiaire de l'équation différentielle de Navier-Lamé (Ciarlet, 1988). La méthode présente les mêmes points faibles que le travail initial (*ie* l'extraction de contours), et le cadre théorique, présenté initialement en recalage élastique par Christensen (Christensen et al., 1994) nécessite beaucoup de temps de calcul, ainsi que le réglage de nouveaux paramètres (les coefficients de Lamé λ et μ). Le volume histologique de faible résolution ($64 \times 128 \times 128$) demande 200 minutes sur un SUN SPARC 10, temps ne représentant que le calcul de raffinement. Un papier dédié au monde médical reprend les différents travaux des auteurs dans (Schormann et Zilles, 1998), afin de démontrer l'intérêt de la fusion histologie/IRM à des fins d'interprétation des structures, au niveau microscopiques et macroscopiques.

2.2.2.3 Méthodes utilisant une modalité intermédiaire

Afin d'estimer plus facilement le recalage des coupes histologiques, certains auteurs ont utilisé une image intermédiaire: l'image de la coupe numérisée sur le microtome avant section. De cette manière, le recalage d'objets pouvant représenter des différences anatomiques est remplacé par un recalage multimodal entre les mêmes objets physiques.

Kim *et al.* ont utilisé cette technique afin de recalibrer des images autoradiographiques (AR)⁷ de cerveau rat avec une IRM *in vivo* correspondante (Kim et al., 1995). Chaque coupe est recalée par une similitude (Chapitre 4 section 4.4.1) avec son image correspondante du cryotome. Pour cela, Kim *et al.* recalent les contours de chacune des images par l'algorithme *amoeba* (Press et al., 1992), optimisation multivariée de l'algorithme du simplexe de Nelder-Mead (Nelder et Mead, 1965). Une fois ce recalage réalisé, l'utilisateur sélectionne des amers homologues sur le bloc reconstruit et sur l'IRM (points, lignes, *etc*). À l'aide des travaux de Meyer (Meyer et al., 1995), le volume reconstruit

7. Technique de biologie moléculaire qui consiste à injecter un isotope dans le tissu, créant un marquage cellulaire, puis de le révéler par un film absorbant la radioactivité émise par la coupe histologique déposée dessus. Cette réaction s'effectue dans une chambre noire et dans un temps déterminé (pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines).

est déformé linéairement sur l'IRM. Les résultats ont l'air d'être visuellement satisfaisants, mais dépendent forcément de la qualité des contours pour le recalage 2D, et aussi de la qualité des amers pour le recalage 3D. Une extension très intéressante du travail de cette équipe concerne l'amélioration du recalage entre l'image vidéo et l'image autoradiographique (Kim et al., 1997). Ils utilisent une approche *thin-plate-spline* (TPS) afin d'estimer la déformation entre les deux images. L'utilisateur sélectionne des points de correspondance pour l'estimation TPS de la déformation (voir la figure 2.3). Puis une optimisation par l'algorithme *amoeba* intégrant une fonction de coût basée sur l'information mutuelle (Wells et al., 1996; Viola, 1997) est mise en œuvre. Cela permet de prendre en compte à la fois les contraintes géométriques des amers ainsi que des contraintes d'intensité.

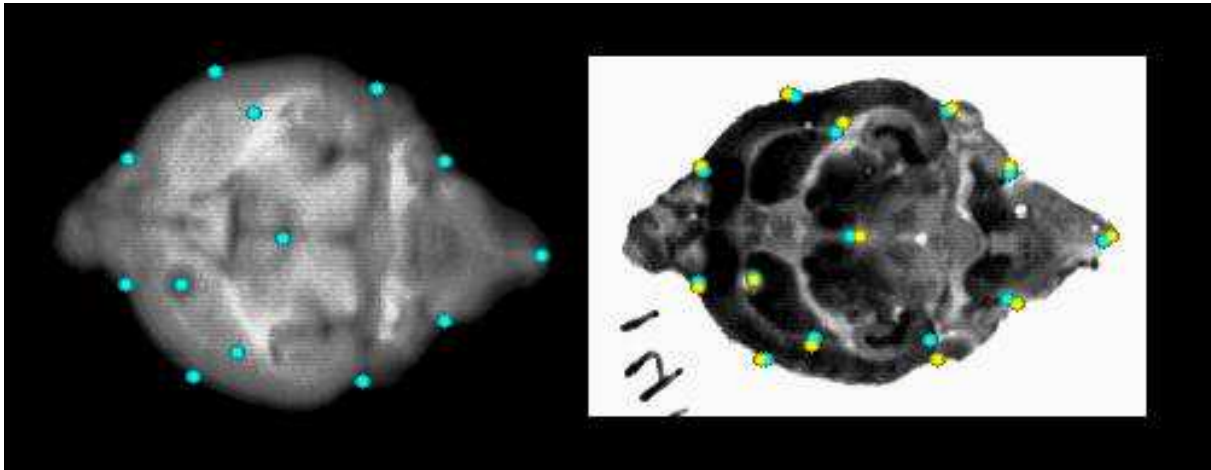


FIG. 2.3 – *A gauche : image vidéo de référence; à droite : image AR déformée par la découpe. Les points bleus représentent les points de contrôle sélectionnés interactivement. Ces points guident la déformation TPS. Les points jaunes représentent les points après déformation par TPS régularisée par information mutuelle (image provenant de (Kim et al., 1996)).*

Dans le cadre d'une étude sur la maladie d'Alzheimer, (Mega et al., 1997) proposent d'utiliser un algorithme de déformation élastique mis au point par Thompson (Thompson et Toga, 1993), afin de superposer les contours extraits de sections histologiques de cerveau sur une coupe cryogénisée correspondante, elle-même numérisée directement sur le cryotome (voir sous-section 1.2.2.2). Le volume cryogénisé est alors recalé rigidement sur une image PET *in vivo* au $[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglucose (FDG-PET) en utilisant l'algorithme AIR introduit par Woods (Woods et al., 1993). En utilisant le volume cryogénisé comme image intermédiaire, il obtient une correspondance tridimensionnelle entre les coupes histologiques et l'image FDG-PET. Cela est possible car les coupes cryogénisées sont recalées entre elles par construction.

2.2.2.4 Conclusion

La fusion de données histologiques avec des modalités d'imagerie tel que l'IRM ou les images PET ont été étudié par très peu d'auteurs. La réalisation de ce travail nécessite en effet plusieurs

étapes préliminaires, dont le recalage des coupes histologiques. Il paraît très clair que le résultat de la fusion est complètement dépendant de la qualité de l'empilement. Néanmoins, deux axes directeurs semblent se dégager de ce tour d'horizon. Le premier est l'utilisation d'une approche hybride intensité/géométrie proposée dans les différents travaux de Schormann. Le second est la mise en place d'un protocole anatomopathologique plus élaboré, nécessitant une modalité supplémentaire, tel qu'une image de cryosection ou bien une autoradiographie. Cette image intermédiaire permet de résoudre une partie des problèmes de distorsions des images histologiques, et donc d'estimer une transformation histologie/IRM avec un bloc moins artefacté. Ce protocole nous semble le plus à même de réaliser un recalage précis entre les images, mais n'est pas toujours à disposition. C'est pourquoi nous tenterons de mettre en place une approche permettant d'utiliser ou non une modalité intermédiaire.

Chapitre 3

Des applications potentielles

Ce chapitre présente une vision médicale des pathologies étudiées durant cette thèse. Nous expliquons l'intérêt de l'imagerie médicale pour le trai-

tement de la maladie de Parkinson, ainsi que pour l'aide au diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

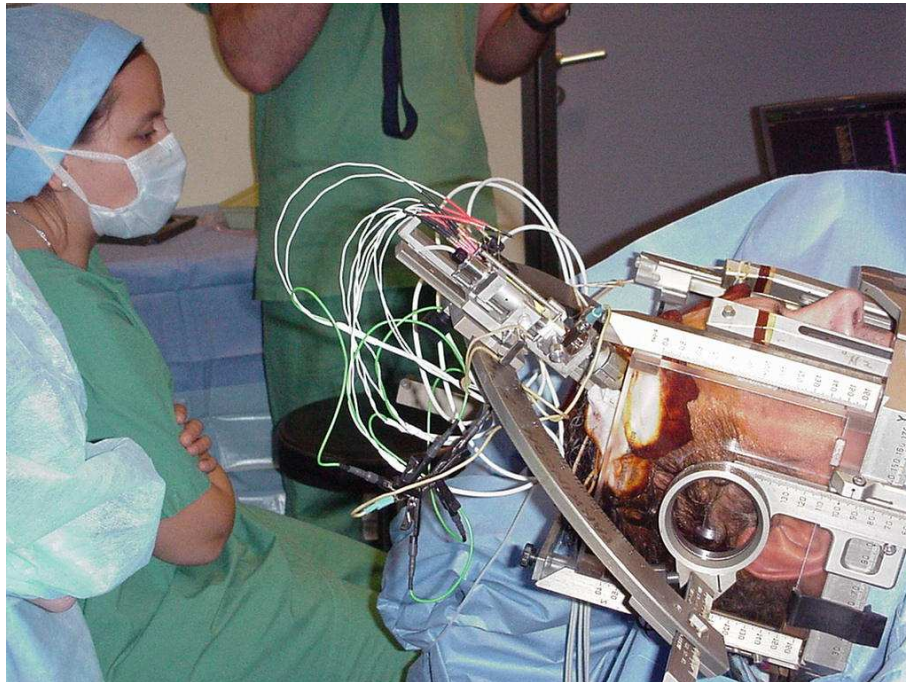


FIG. 3.1 – *Implantation d'électrodes pour la stimulation de la matière grise profonde (DBS), dans le cadre de maladie de Parkinson. Cette image a été prêtée par la société Medtronic.*

3.1 La maladie de Parkinson

La découverte de la maladie de Parkinson a été attribuée à James Parkinson, pathologie qu'il a décrite en 1817 dans sa monographie intitulée *The Shaking Palsy* (la paralysie agitante) (Duvoisin, 1987). La maladie de Parkinson est un trouble progressif de la motricité qui peut entraîner des tremblements, un ralentissement moteur et une contraction musculaire; cette association de symptômes est connue sous le nom de *triade parkinsonienne*: 1) akinésie, 2) rigidité, 3) tremblement de repos. C'est une affection neurologique dégénérative d'origine inconnue, due à la perte de *neurones dopaminergiques* qui constituent la *substantia nigra* appelée aussi "substance noire"¹ (les neurones de cette partie utilisent de la dopamine comme neurotransmetteur².) ou locus niger de Sœmmering (Duvoisin et Sage, 1996). On observe cette maladie dans la deuxième moitié de la vie, généralement après l'âge de 50 ans. Sa fréquence en fait la deuxième cause de handicap chez le sujet âgé, en atteignant deux personnes pour mille (1% après 65 ans), autant les hommes que les femmes. Dans des conditions normales, les cellules nerveuses (neurones) de la substance noire communiquent avec les autres cellules par l'intermédiaire du striatum³ (voir la figure 3.2) en délivrant de la dopamine⁴ à ses terminaisons nerveuses (*voie nigrostriatale dopaminergique*), qui à leur tour transmettent des messages aux zones de commande du cortex. La destruction des neurones dans le locus niger se traduit par un déficit en dopamine; on observe donc une diminution des signaux transmis en direction du corps strié, et de là, en direction du cortex (voir la figure 3.5). Cela entraîne un déséquilibre biochimique et fonctionnel au sein des boucles motrices extrapyramidales, dont les ganglions de la base font partie. Tout d'abord considéré comme indépendant du système cortospinal (ou pyramidal), les ganglions de la base se sont révélés être au cœur d'une boucle squeletto-motrice.

3.1.1 Les ganglions de la base

Les ganglions de la base (Côté et Crutcher, 1991) constituent un système composé d'ensembles de neurones, qualifiés de noyaux, reliés entre eux. Ces noyaux régulent les mouvements involontaires. Ils ont en outre pour charge essentielle de réaliser (phase de préparation) et de contrôler (phase d'exécution) une succession d'actions motrices planifiées (volontaires). Chez le sujet sain, la détermination de la rapidité et de l'ampleur des différentes composantes requises pour la réalisation d'un mouvement ainsi que l'harmonisation des différents mouvements en processus moteurs complexes permettent d'obtenir une fluidité et une adéquation de la motricité. Les ganglions de la base fonctionnent non pas de manière autonome, mais en relation avec d'autres structures du système nerveux central.

1. Lors de sa métabolisation, la dopamine est transformée en neuromélanine. C'est ce produit de dégradation qui donne la coloration noire à la substance noire compacte.

2. Neurotransmetteur : médiateur chimique du système nerveux central et périphérique, biosynthétisé à partir d'acides aminés essentiels, et s'activant sur des récepteurs spécifiques.

3. Le striatum est aussi connu sous le nom de corps strié, comprenant le noyau caudé et le putamen.

4. Dopamine : neurotransmetteur impliqué dans le contrôle des mouvements.

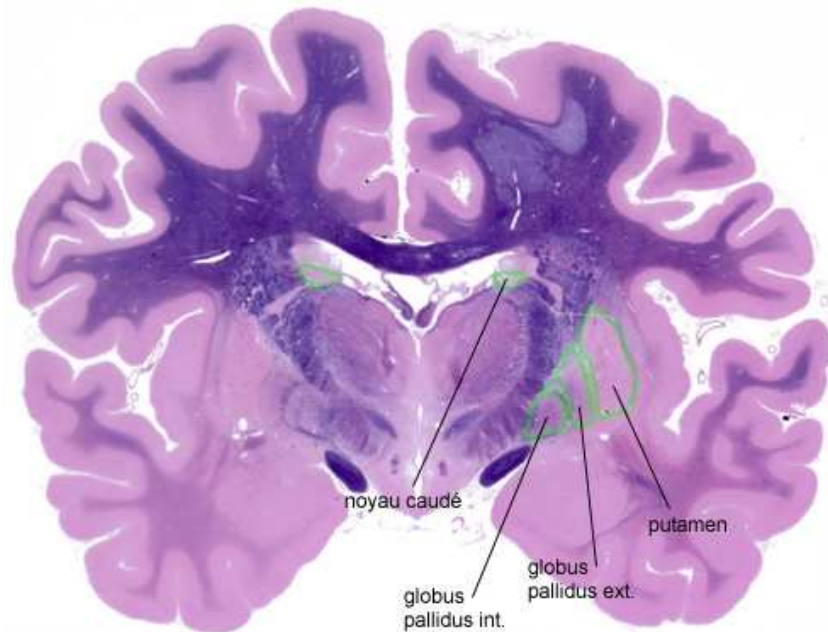


FIG. 3.2 – Coupe histologique de cerveau humain, avec les différentes régions des ganglions de la base contourées en vert : le striatum (noyau caudé et putamen) ainsi que le globus pallidus (segments interne et externe). Source : <http://edumed.unige.ch/apprentissage/module3/pcm/neuroana/1/1.htm>.

Les ganglions de la base sont de la matière grise situés en profondeur du cerveau. Ils sont reliés entre eux par des liens fonctionnels étroits. Les ganglions de la base sont décomposés en trois structures : le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus, lui-même composé d'un segment interne ou médian *GPI* et d'un segment externe ou latéral *GPe* (voir la figure 3.2).

Le noyau caudé : l'extrémité rostrale de ce noyau est fortement développée et forme la tête du noyau caudé qui se trouve dans le lobe frontal, entre la corne supérieure du ventricule latéral et le bras antérieur de la capsule interne. Le reste du noyau s'allonge pour former la queue du noyau caudé. Celle-ci suit le ventricule latéral et reste toujours latérale à celui-ci. Sur toute sa longueur, le noyau caudé est séparé du noyau lentiforme par la capsule interne. La forme du noyau caudé correspond un peu à celle d'un fer à cheval.

Le putamen : ce ganglion de la base fait partie du noyau lentiforme. Il correspond à la partie du noyau lentiforme qui se trouve latéral à la lame médullaire externe. Sa couleur correspond à peu près au noyau caudé (contrairement au globus pallidus). Sa forme est un peu celle d'un coquillage qui entoure le globus pallidus.

Le globus pallidus : ce ganglion de la base fait partie du noyau lentiforme qui se trouve latéral à la capsule interne. Le globus pallidus correspond à la partie du noyau lentiforme médiane à la lame médullaire externe. Cette partie du noyau lentiforme a une couleur nettement plus pâle que le putamen ou le noyau caudé, d'où le nom de globus pallidus. Le globus pallidus est séparé en deux parties par la lame médullaire interne : le globus pallidus interne et le globus pallidus externe,

respectivement médian et latéral à la lame médullaire interne.

Au sein même de cet ensemble, deux groupements sont définis : le striatum et le noyau lenticulaire. Le striatum comprend le noyau caudé et le putamen, et le noyau lenticulaire est formé du putamen et du globus pallidus. Le striatum et le pallidum s'étendent de la base du cerveau jusqu'à la substance perforée antérieure. Cette partie ventrale, sous la commissure antérieure, forme le pallidum et le striatum ventral. Dans cette région, souvent appelée *substantia innominata* ou *proencéphale basal*, se trouvent plusieurs noyaux importants, dont le noyau accumbens et le noyau de Meynert.

Bien qu'elles ne fassent pas partie des ganglions de la base au sens strict du terme, ces structures leur sont reliées fonctionnellement (voir la figure 3.3) :

- la substance noire (pars compacta ou compacte *SNc* reticulata ou réticulée *SNr*)
- le noyau subthalamique (*STN*)
- le thalamus
- le centre de locomotion dans la formation réticulaire mésencéphalique et pontique

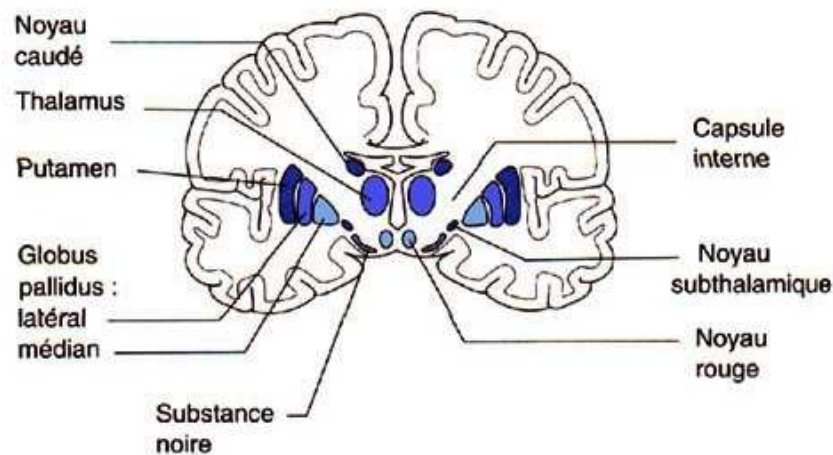


FIG. 3.3 – Les ganglions de la base (source : http://schwann.multimania.com/ganglions_de_la_base.html).

Les ganglions de la base ont un rôle indirect dans le système moteur (voir le tableau 3.1 ainsi que la figure 3.4), car ils se projettent sur le cortex moteur, prémoteur et sur l'aire motrice supplémentaire pour faciliter l'initiation d'un mouvement. En fait, les ganglions de la base participent à une boucle "squeletto-motrice" qui contrôle la quantité de mouvements qui sont effectués. Leur dysfonction entraîne soit une diminution de mouvements (hypokinésie lors d'un syndrome parkinsonien), soit un excès de mouvements (hyperkinésie, par exemple lors d'une chorée de Huntington).

3.1.2 Les ganglions de la base et la maladie de Parkinson

Il existe un chemin direct ainsi qu'un chemin indirect des signaux neuronaux provenant des ganglions de la base, en direction du cortex. Ceux-ci sont maintenus par des circuits utilisant

Point de départ	Ganglions de la base	Relais dans le thalamus	Cible
cortex somato-sensoriel	putamen	noyau ventral antérieur	cortex moteur primaire
cortex moteur	globus pallidus interne	noyau ventral latéral	cortex prémoteur
cortex prémoteur	substance noire réticulaire		aire motrice supplémentaire

TAB. 3.1 – Décomposition de la boucle “squeletto-motrice”.

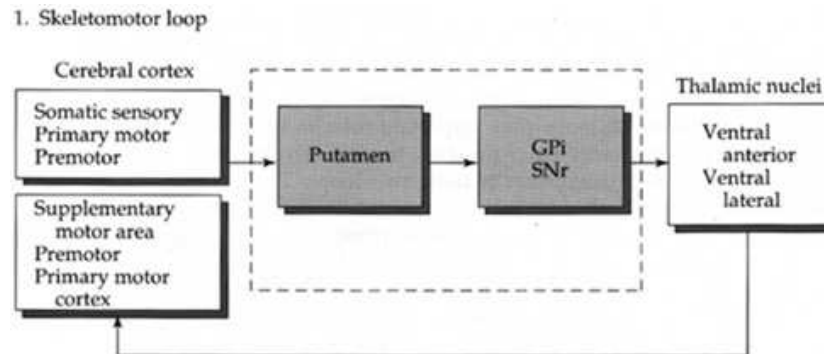


FIG. 3.4 – La boucle “squeletto-motrice” (source : <http://edumed.unige.ch/apprentissage/>).

différents neurotransmetteurs, tels que les GABA⁵, le glutamate, les enképhalines, la substance P, et bien évidemment la dopamine. Il y a un équilibre entre ces deux chemins, maintenu par l’apport de dopamine de la substance noire vers le striatum. Cette dopamine inhibe le chemin indirect en stimulant les récepteurs de dopamine D2, et excite le chemin direct en stimulant les récepteurs de dopamine D1.

Le schéma de gauche de la figure 3.5 décrit ce processus dans le cas d’un individu normal, l’épaisseur des flèches et des traits étant proportionnelle à la puissance du signal en neurotransmetteur.

Dans le cas d’un individu atteint de la maladie de Parkinson (voir la figure 3.5 à droite), la perte de neurone dopaminergique entraîne un déséquilibre entre les deux chemins. Le striatum n’est plus alimenté en dopamine et le thalamus se retrouve trop stimulé. Le cortex frontal est alors moins activé, ce qui entraîne les troubles du mouvement caractéristiques de la maladie. Depuis les années 60, les ganglions de la base sont le centre d’études (médicamenteuses ou chirurgicales) de soins anti-parkinsoniens. Nous allons maintenant brièvement décrire les différents traitements utilisés ainsi que leurs évolutions depuis les quarante dernières années. En ce qui concerne les traitements médicamenteux, nous nous intéresserons aux plus répandus, c’est-à-dire la L-dopa et les agonistes dopaminergiques.

5. GABA : Acide gamma amino butyrique. Le GABA est présent dans les neurones où il est synthétisé à partir de l’acide glutamique. Une partie du GABA libéré est recaptée par les terminaisons présynaptiques (recapture neuronale), l’autre diffuse et est en partie captée par les cellules gliales (capture gliale).

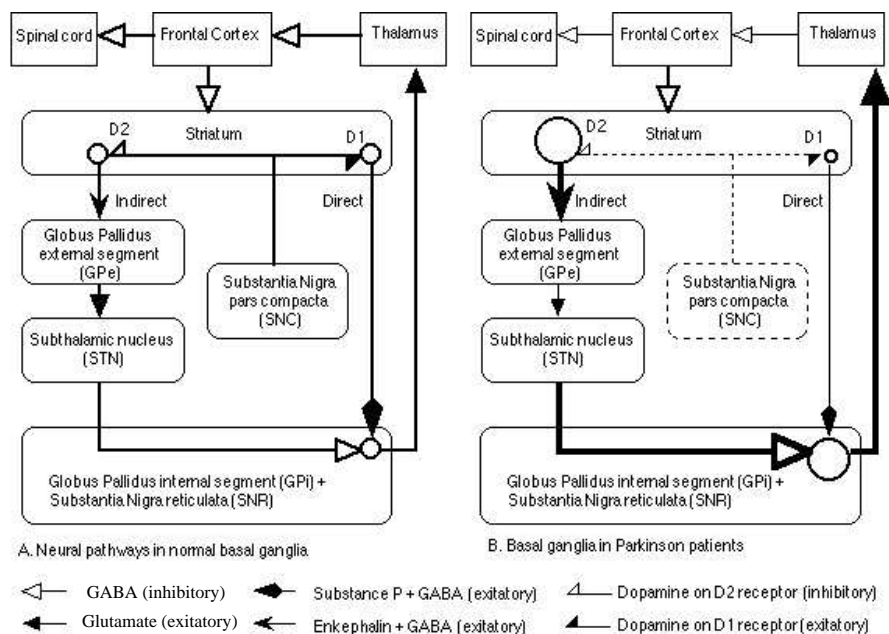


FIG. 3.5 – A gauche : chemins neuronaux dans les ganglions de la base pour un individu normal; à droite : chemins neuronaux pour un individu atteint de la maladie de Parkinson (source : <http://tcw2.ppsw.rug.nl/~vdbosch/pd.html>).

3.1.3 Les traitements médicaux

La L-dopa

Une étape fondamentale dans le traitement de la maladie de Parkinson est survenu dans les années 60 par l'utilisation de la L-dopa, aussi connue sous le nom de Levodopa. En 1950, Arvid Carlsson a 27 ans, il débute une carrière de pharmacologue à l'université de Lund. Il s'intéresse à la réserpine, substance alors utilisée contre l'hypertension, et remarque que l'administration au rat provoque une catatonie chez l'animal. Cherchant à comprendre le mécanisme sous-jacent, il pense à un effet sur un neurotransmetteur, concept très vague pour l'époque. Carlsson recherche une modification biochimique dans le cerveau des rats sous réserpine, et met en évidence un effondrement de la dopamine. Après avoir publié ses premiers résultats en 1952, Carlsson poursuit ses recherches en tentant d'administrer, en intraveineuse, de la dopamine à des rats sous réserpine, afin de compenser leur état de manque. Il n'obtient aucun résultat et observe même que la dopamine est absente du cerveau des rats. Il est en effet impossible de doser directement de la dopamine dans le cerveau, car il y a une barrière infranchissable entre les vaisseaux sanguins et les neurones, connue sous le nom de *barrière hématoencéphalique*⁶. Carlsson a alors l'idée d'utiliser la L-dopa, un précurseur de la dopamine, et réussit effectivement à remonter le niveau de dopamine dans le cerveau des rats

6. Barrière hématoencéphalique: barrière qui protège le cerveau de la pénétration intempestive de certaines molécules circulant dans le sang.

sous réserpine. Ses conclusions seront publiées en 1959 dans « Pharmacological Revue ». Carlsson a donc été à l'origine d'une double révolution : il établissait pour la première fois une relation entre un neurotransmetteur et une fonction cérébrale, et en même temps ouvrait la voie des travaux sur l'administration de L-dopa pour la maladie de Parkinson. Le Suédois Arvid Carlsson a reçu le prix Nobel⁷ de médecine en 2000 pour ses travaux sur la neurotransmission.

Puis, en 1967, c'est le Canadien André Barbeau qui tente la première administration de L-dopa par voie intraveineuse à un malade. Une amélioration est constatée, mais très fugitive. Et c'est finalement l'américain Cotsiaz qui publiera, en 1969, dans le « New England Journal of Medicine », les résultats de la première administration orale de L-dopa avec succès.

L'ajout d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase à la prise de L-Dopa a permis de minimiser les effets périphérique du précurseur de dopamine (effets digestifs et tensionnels). La L-dopa s'avère efficace sur tous les signes parkinsoniens (tremblement, rigidité, akinésie), et réduit la mortalité. Cependant, après quelques années de traitement, on observe des effets secondaires tels que des troubles digestifs, psychiatriques, des complications motrices ainsi que des mouvements anormaux involontaires.

Les agonistes dopaminergiques

Ces substances stimulent directement les récepteurs dopaminergiques. On dispose actuellement d'agonistes dérivés de l'ergot de seigle, tel que la bromocriptine et le lisuride, ainsi que de dérivés non ergotés tel que le piribédil. Dans l'ensemble les agonistes dopaminergiques ont une efficacité moins prononcée et moins durable que la L-dopa, mais les effets moteurs indésirables sont moins importants. Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec la L-dopa. De plus, ils partagent les mêmes effets secondaires que la L-dopa. La L-dopa reste donc le traitement le plus efficace des antiparkinsoniens.

3.1.4 Rétablir la sécrétion de dopamine

Au lieu d'injecter de la dopamine, l'idéal serait de rétablir la sécrétion de celle-ci par la substance noire. Pour cela, les médecins doivent être capable de diagnostiquer précocement la maladie afin d'éviter une perte trop lourde de neurones dopaminergiques. Malheureusement, la maladie de Parkinson n'est décelable que par la manifestation des troubles cliniques, qui n'apparaissent que lorsque le taux de dopamine a diminué d'au moins 70-80 %. De plus, les chercheurs ne disposent actuellement d'aucun marqueurs révélant l'évolution de la maladie. Cependant, grâce aux différents travaux médicamenteux, les médecins savent qu'il suffit de réussir à élever le taux de dopamine de quelques pourcents pour corriger les symptômes⁸. Pour cela, les recherches se sont tournées vers la greffe de cellules embryonnaires, la greffe de cellules génétiquement modifiées et la thérapie génique (on introduit un gène qui code la synthèse de la dopamine dans des neurones du striatum).

7. <http://www.nobel.se/medicine/educational/poster/2000/carlsson.html>

8. Lors d'une prise de L-dopa, seulement 5% de la dose traverse la barrière hématoencéphalique.

La greffe neuronale consiste à introduire dans le striatum des cellules nerveuses embryonnaires capables de se différencier en neurones une fois dans le cerveau, et de synthétiser de la dopamine. Ces greffes neuronales sont notamment effectuées au laboratoire *in vivo* CNRS-CEA à Orsay par Philippe Hantraye. Après avoir testé ces greffes sur des modèles animaux, et montré qu'il suffisait de remonter le niveau de dopamine de 10 %, les chercheurs sont passés aux essais cliniques. A l'heure actuelle, seulement quelques patients ont été traité, et présentent tous des améliorations persistantes.

La thérapie génique consiste à utiliser un vecteur (virus inactivé et génétiquement modifié) afin d'introduire dans les neurones du striatum un gène portant un facteur neurotrophique (qui stimule la survie des neurones). Lorsque le virus est dans le striatum, il remonte dans la substance noire, accroît la survie des neurones dopaminergiques, et de ce fait augmente la sécrétion de dopamine. Les travaux ont pour l'instant été réalisés sur des rats, et donnent des résultats encourageants. Cependant, de nombreux problèmes sont encore à résoudre, comme celui de la toxicité et du maintien de l'expression du vecteur viral.

La greffe de cellules embryonnaires et la thérapie génique constituent un potentiel de guérison non négligable, mais restent encore au stade d'exploration. Une autre avancée spectaculaire et en plein développement clinique est l'utilisation de neurochirurgie, notamment par la stimulation de microélectrodes.

3.1.5 Les traitements chirurgicaux

Le traitement de la maladie de Parkinson a bénéficié du développement des techniques de stimulation cérébrale profonde, réalisées dans une quinzaine d'hôpitaux en France. Avant l'avènement de ces techniques, les médecins s'étaient d'abord intéressés à des méthodes irréversibles tels que la thalamotomie ou la pallidotomie.

La thalamotomie est utilisée depuis 1955 (avant l'utilisation de la L-dopa) Ce type d'intervention chirurgicale est préconisée chez les patients qui ne tirent plus aucun bienfait des médicaments. L'intervention comporte l'usage d'une électrode pour détruire les cellules dans la partie du cerveau qui cause les mouvements involontaires. Elle n'est réellement efficace que sur le tremblement, et présente trop d'effets secondaires pour être pratiquée de manière bilatérale (troubles cognitifs, hémiparésie⁹).

Depuis quelques années, les techniques de stimulation profonde par chirurgie stéréotaxique ont remplacé (tout du moins en Europe) les thalamotomies. En 1987, l'équipe du professeur Alim Louis Benabid de l'unité 318 INSERM au centre hospitalier de Grenoble, a démontré qu'il était possible de supprimer certains signes parkinsoniens (spécifiquement le tremblement) en inhibant le thalamus (au lieu de le détruire...) par stimulation électrique chronique à haute fréquence (80 à 150Hz) (Benabid et al., 1987). Malheureusement, la stimulation thalamique chronique est aussi peu efficace pour les autres effets parkinsoniens que la thalamotomie (hypertonie et akinésie).

9. Hémiparésie: paralysie incomplète affectant un seul côté du corps, à ne pas confondre avec l'hémiplégie.

Les chercheurs se sont donc intéressés à d'autres cibles dans le cerveau. En 1994, la stimulation pallidale ventro-latérale s'est démontrée efficace sur le tremblement, la rigidité et les dyskinésies (Limousin et al., 1995), mais sans effet réel sur l'akinésie.

La véritable révolution est née lors de la découverte de la cible actuelle, le noyau sub-thalamique. Cette stimulation a été pratiquée pour la première fois en 1993 par le professeur Alim-Louis Benabid. Elle est efficace sur l'ensemble de la triade parkinsonienne et permet même une réduction significative de la dopathérapie (prise de L-dopa). Cette intervention est actuellement le traitement chirurgical le plus efficace de la maladie.

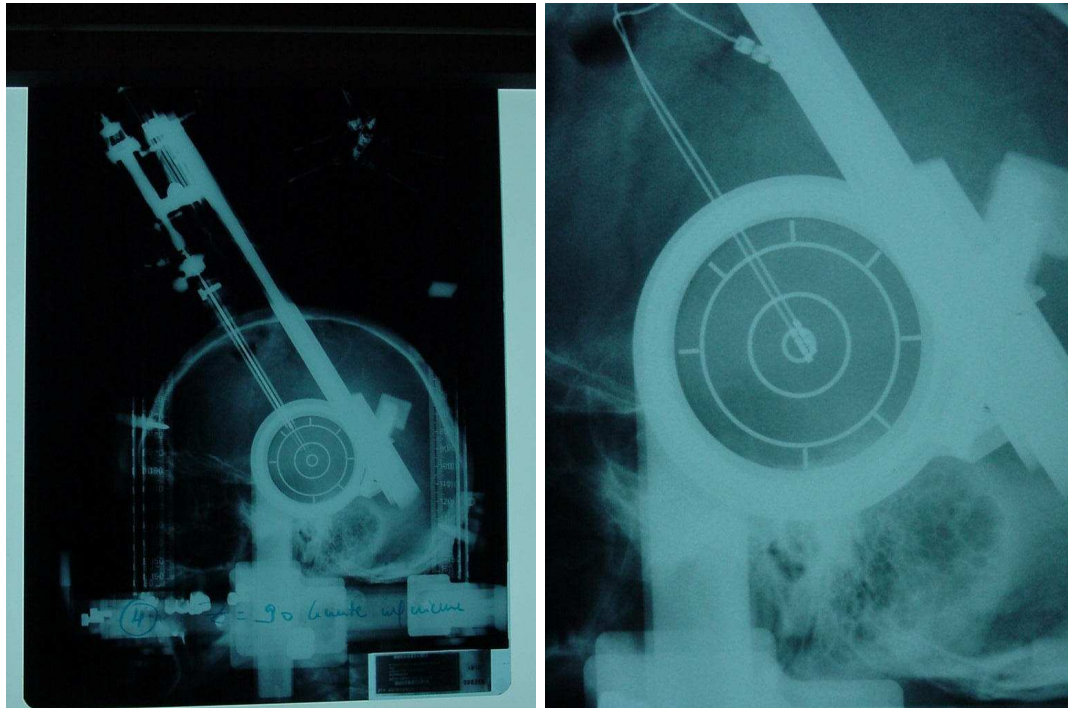


FIG. 3.6 – *A gauche : radiologie numérisée post-opératoire après implantation des deux électrodes dans les ganglions de la base; à droite : gros plan sur les deux électrodes. Ces images sont prêtées par la société Medtronic.*

Ces techniques sont utilisées sur des patients chez lesquels les traitements par L-dopa ne font plus d'effet. Outre les problèmes technologiques, le coût actuel de l'opération s'élève à 200 000 francs et demande une dizaine d'heures d'opération...

3.1.6 L'imagerie médicale au cœur du problème

Classiquement, l'implantation des électrodes nécessitait l'usage d'une ventriculographie (Benabid et al., 1991) pour visualiser les différents repères stéréotaxiques permettant à partir d'atlas anatomiques (généralement l'atlas de Schaltenbrand et Wahren (Schaltenbrand et Wahren, 1977) ou celui de Talairach et Tournoux (Talairach et Tournoux, 1988)) d'implanter l'électrode au niveau du noyau cible, à travers un trou de trépan de quelques millimètres (voir la figure 3.8). Les services

de neuroradiologie et de neurochirurgie du Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière avaient mis au point, pour la pratique des biopsies cérébrales, une technique de repérage stéréotaxique évitant la ventriculographie grâce à l'utilisation de l'IRM pondérée en T1 en conditions stéréotaxiques. Un logiciel permettait la visualisation dans tous les plans de l'espace et de façon continue des coupes acquises, et l'identification des coordonnées stéréotaxiques de tout point visualisé sur ces images IRM. Cette technique a pu être avantageusement utilisée pour l'implantation des électrodes de stimulation (Dormont et al., 1997). Ainsi, les repères stéréotaxiques classiques et donc les coordonnées des cibles intracérébrales pour implanter les électrodes pouvaient être localisées sans utilisation de ventriculographie. Cette technique offre l'avantage de simuler les trajectoires des électrodes à implanter sur des séquences d'angio-IRM, permettant de déterminer les trajectoires qui évitent les vaisseaux sanguins et les ventricules, réduisant ainsi le risque d'hémorragie intracérébrale. L'IRM pondérée en T2 donne aussi la possibilité de visualiser directement le noyau subthalamique (voir la figure 3.7), évitant les problèmes de recalage entre l'atlas anatomique et le cerveau du patient. Cette technique de repérage demande l'utilisation d'outils informatiques, afin d'effectuer la concordance entre l'IRM du patient et l'atlas. Actuellement, la détermination du site fonctionnel optimal nécessite des explorations peropératoires complémentaires, qui pourraient être évitées en améliorant la qualité du repérage.

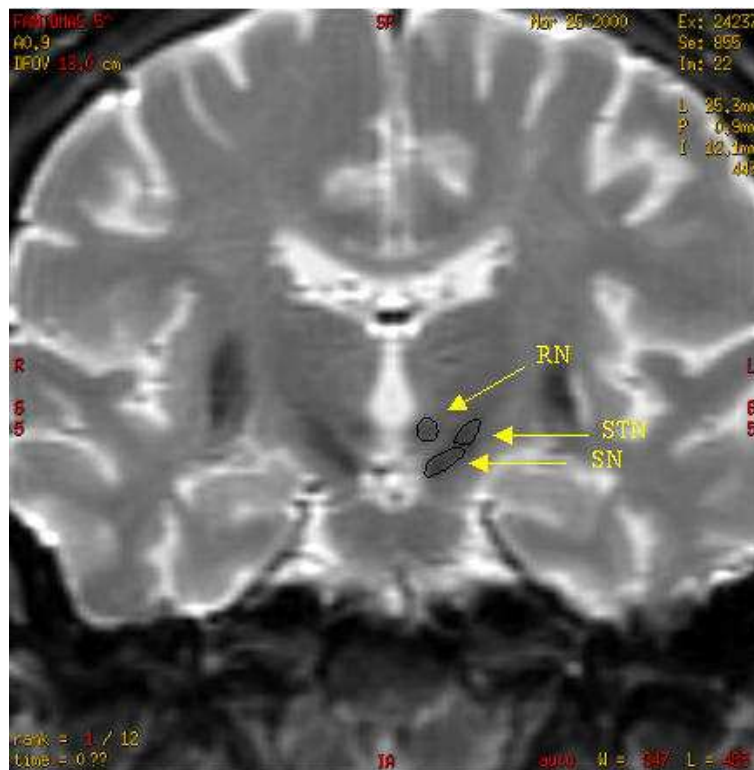


FIG. 3.7 – Sur cette coupe IRM pondérée en T2, trois structures sont segmentées, le noyau rouge (RN), la substance noire (SN), ainsi que le noyau subthalamique (STN). Cette image segmentée nous a été prêtée par Jérôme Yelnik.



FIG. 3.8 – Implantation de l'électrode au niveau du noyau cible, à travers un trou de trépan de quelques millimètres. Cette image a été prêtée par la société Medtronic.

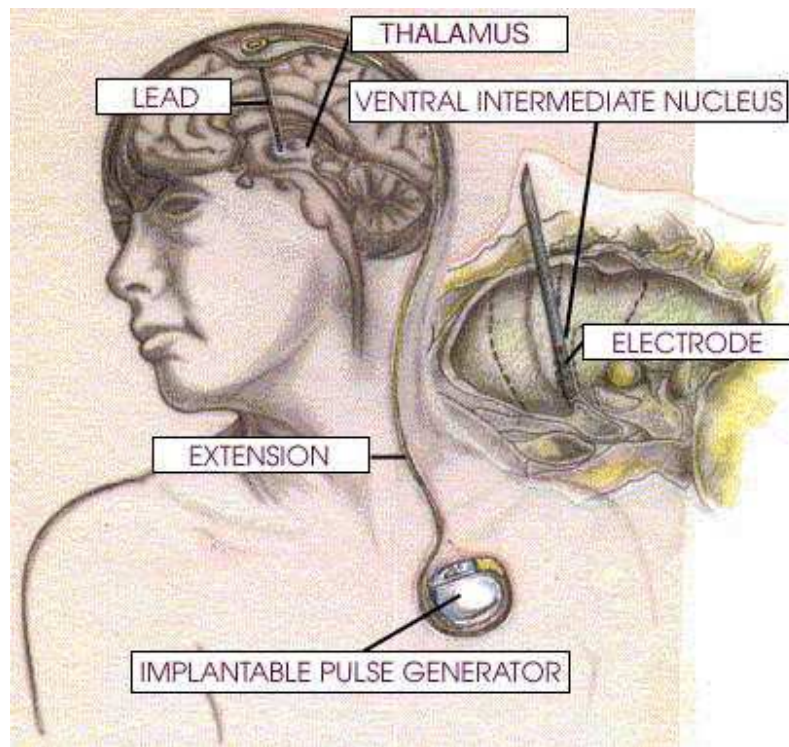


FIG. 3.9 – L'électrode implantée est reliée à un générateur d'impulsions électriques (source : http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_1999_Groups/Neuroelectrodes_Team/electrode.html).



FIG. 3.10 – On implante plusieurs électrodes près du même site, quatre dans cette opération, afin de déterminer la meilleur cible. Cette image a été prêtée par la société Medtronic.

L'intervention a lieu chez un patient éveillé. Dans un premier temps, l'activité neuronale est analysée dans un volume de quelques millimètres cubes autour de la cible radiologique (l'électrophysiologie permet d'identifier le noyau visé). Ensuite, des stimulations à haute fréquence sont appliquées à ce niveau pour déterminer les sites où la stimulation a la meilleure efficacité sur la symptomatologie parkinsonienne sans générer d'effets indésirables. Le neurochirurgien implante alors l'électrode définitive qu'il relie quelques jours plus tard au générateur d'impulsions électriques (voir la figure 3.9). Un long travail de réglage est nécessaire afin de définir les meilleurs paramètres de stimulation à utiliser en chronique pour traiter le patient et adapter son traitement médicamenteux (en général réduit de plus de 50% et parfois même totalement arrêté). On insère en général plusieurs électrodes près du site (voir la figure 3.10) pour n'en laisser finalement qu'une par hémisphère (voir la figure 3.6). Chacune de ces électrodes comporte quatre plots de stimulation pour assurer une plus grande sécurité dans le positionnement des électrodes et élargir les possibilités de réglage. Dans la période post-opératoire, l'effet de la stimulation au niveau de chacun des sites est analysé pour déterminer les sites efficaces.

Au cours d'une de ces explorations, l'application d'une stimulation par électrode quelques millimètres sous le noyau subthalamique (dans la substance noire gauche) a provoqué un syndrome dépressif majeur chez une patiente parkinsonienne qui n'avait jusqu'alors aucun antécédent psychiatrique. Cet épisode dépressif était totalement réversible par l'arrêt de la stimulation de ce site. Cette observation exceptionnelle et les résultats habituellement obtenus dans le traitement de la maladie de Parkinson montrent que la modulation de quelques millimètres cubes de tissu cérébral est capable d'entraîner des modifications importantes du fonctionnement cérébral en agissant sur

des systèmes neuronaux contrôlant le mouvement et même l'humeur. C'est une des raisons pour laquelle il est nécessaire d'avoir un atlas le plus précis possible des ganglions de la base, afin d'être le plus précis possible dans le repérage.

Comme nous l'avons décrit dans la sous-section 2.1.3, l'implantation d'électrodes dans le noyau subthalamique demande l'intervention d'une équipe médicale hautement qualifiée pendant une dizaine d'heures. Cette opération, coûteuse en matériel et en personnel hospitalier, se chiffre à plus de 200 000 francs. Le fait de réduire le temps de l'opération par une meilleure connaissance de la position de la cible permettra certainement de réduire proportionnellement les coûts, et ainsi de traiter plus de patients. A l'heure actuelle, la liste d'attente implique un délai moyen d'intervention de six ans.

3.2 La maladie de Creutzfeldt-Jakob

“ Etant donné que les caractéristiques dominantes de l'agent responsable de la tremblante du mouton ressemblent à celles d'une protéine, on peut introduire un acronyme traduisant cette particularité. Je suggère de remplacer les termes "virus non conventionnel" ou "pseudo-virus lent" par le mot prion. Les prions sont des petites particules PROtéiques INFECTIEUSES résistant à l'inactivation par toutes les méthodes qui permettent de modifier les acides nucléiques. ”

Texte traduit du journal Science du 9 avril 1982, de l'américain Stanley Prusiner, Prix Nobel de Médecine en 1997 pour la découverte des prions.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie dégénérative du système nerveux central décrite pour la première en 1920 par Hans-Gerhard Creutzfeldt. Celui-ci décrit un premier cas d'encéphalopathie¹⁰ sans spongiose, suivi par Alphons Jakob en 1921, décrivant 5 cas dont 2 avec spongiose.

Elle fait partie des encéphalopathies spongiformes et est liée à la présence du type anormal d'une particule protéique habituellement présente dans la cellule. La caractérisation de la particule incriminée est plus tardive, par l'américain Stanley Prusiner, qui baptise cet agent qu'il pense être à l'origine de la "tremblante du mouton"¹¹. Ses travaux sur des hamsters l'ont amené à émettre une hypothèse défiant les dogmes de la biologie. Pour lui, cet agent est une protéine¹², le prion (PRotinaceous Infectious particle) noté PrP (Prion Protein), qui s'accumule sous une forme anormale et provoque les lésions observées dans le système nerveux central. Cependant, en 1982 sa théorie est loin de faire l'unanimité. L'idée qu'une protéine puisse être infectieuse, à l'instar d'un

10. Encéphalopathie : maladie qui atteint l'encéphale.

11. Tremblante du mouton : une encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)

12. Protéine : les protéines sont les constituants majeurs des structures biologiques. Elles jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de la cellule. Une protéine est constituée d'une série d'acides aminés, dont la séquence et l'organisation spatiale déterminent la fonction.

virus porteur d'une information génétique, va à l'encontre de toutes les règles établies. L'avenir lui donnera malheureusement raison.

3.2.1 Les encéphalopathies spongiformes chez les animaux

L'ESB, encéphalopathie spongiforme bovine, qui défraie tant la chronique actuellement, fait partie des maladies neurodégénératives affectant plusieurs espèces de l'embranchement des Vertébrés, essentiellement dans la classe des Mammifères, dont l'étude a conduit à envisager l'existence d'un type nouveau d'agent pathogène : le prion. Les encéphalopathies spongiformes sont connues chez de nombreuses espèces, la "tremblante du mouton" est ainsi répertoriée en Angleterre depuis 1732. Les formes animales les plus connues sont la "tremblante du mouton" touchant les ovins et les caprins, ainsi que l'ESB, plus connue chez les bovins sous le nom de "maladie de la vache folle", mais qui atteint également les ruminants exotiques (exemple de l'antilope koudou du zoo de Londres). Les carnivores ne sont pas épargnés avec l'encéphalopathie du vison du Wisconsin aux USA, l'encéphalopathie spongiforme féline (chat domestique, puma et guépard au zoo).

3.2.2 Les encéphalopathies spongiformes chez l'homme

Quant à l'homme, deux affections dominent : le kuru qui a sévi en Nouvelle Guinée jusqu'en 1974 et presque totalement disparu et la MCJ dont un nouveau variant (nvMCJ) qui apparaît en Grande Bretagne en 1996. La protéine PrP, dont le gène est situé sur le chromosome 20 chez l'homme, peut adopter deux formes, une forme normale cellulaire (PrP^C) ou une forme anormale. La PrP anormale est l'isoforme pathogène PrP^{Sc} (PrP résistante aux protéases) appelé aussi PrP^{Sc} (pour scrapie¹³).

La MCJ se présente classiquement sous trois formes cliniques distinctes, chacune comportant des symptômes différents. Elles sont liées à des origines distinctes : génétique, iatrogène et sporadique.

Dans 10 à 15% des cas, l'origine est *génétique* : il existe chez certaines personnes une mutation sur le gène qui code la protéine PrP ; la mutation est dominante et le risque de transmission à un enfant est de 50%.

Dans des situations rares, la maladie a une origine *iatrogène*, c'est-à-dire qu'elle a été transmise lors d'un acte médical. La majorité de ces cas est due au traitement par l'hormone de croissance d'origine humaine (depuis 1987, l'hormone est produite par génie génétique, ce qui élimine tout risque de transmission). Une greffe de dure-mère (enveloppe du système nerveux central) provenant d'un sujet atteint de MCJ, des instruments neurochirurgicaux contaminés insuffisamment stérilisés lors d'une intervention chirurgicale et très rarement une greffe de cornée, ont pu aussi être à l'origine d'une transmission. Plus récemment, les instruments bioptiques d'endoscopie digestive ont été suspectés.

13. Scrapie : terme issue de l'anglais *to scrape* qui signifie gratter, qui a été utilisé pour définir la "tremblante du mouton". L'équivalent de la scrapie chez l'homme est la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

	Royaume Uni	France	Irlande
1995	4		
1996	10	1	
1997	10		
1998	18		1
1999	14	1	1
2000	28	1	
2001	22	1	
Total	106	4	2

TAB. 3.2 – Nombre de cas humains de la nouvelle variante de la MCJ, forme humaine de la maladie de la vache folle.

Dans la très grande majorité des cas (plus de 85%), l'origine en est *sporadique*, la maladie survient spontanément et de manière apparemment aléatoire.

Au printemps 1996, des chercheurs britanniques ont décrit une nouvelle forme atypique de la MCJ. En septembre 2001, 106 cas de cette nouvelle variante ont été recensés et confirmés par l'autopsie (voir le tableau 3.2), dont un nouveau cas en France, en Septembre 2001¹⁴. Tous les malades dont le diagnostic est confirmé présentent des symptômes et des lésions semblables.

Le tableau clinique diffère des trois formes habituelles de la MCJ, tout en étant aussi grave. L'étude du tissu neurologique a conduit à l'hypothèse d'une contamination par un agent commun à tous ces malades. Les chercheurs, après avoir étudié d'autres possibilités, retiennent l'hypothèse d'une contamination d'origine alimentaire par l'agent de l'encéphalopathie bovine spongiforme, l'ESB. Cette hypothèse est aujourd'hui très probable, même si elle n'est pas formellement démontrée et restera sans doute encore longtemps difficilement démontrable. Des preuves indirectes très fortes de l'infection de l'homme par l'agent bovin ont été apportées par la démonstration que l'agent de la nouvelle forme de MCJ et celui de l'ESB sont capables de provoquer la même maladie et d'induire des lésions identiques dans le cerveau d'un animal de laboratoire (rongeur). D'autre part, la même souche d'agents est responsable de la maladie bovine (ESB) et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

3.2.3 Comprendre les effets de la maladie

3.2.3.1 Du point de vue neuroanatomie

Afin de bien comprendre l'effet de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sur le corps humain, une petite incursion dans le domaine complexe de la neuroanatomie est nécessaire. Selon une définition histologique, cette maladie se caractérise par une vacuolisation (voir la figure 3.11) du neuropile ou "spongiose" du cerveau entraînant une raréfaction neuronale et une gliose¹⁵ réactionnelle, de type astrocytaire. Des "plaques" argyrophiles (amyloïdes) peuvent s'y ajouter (particulièrement

14. Article de Libération : <http://www.liberation.com/quotidien/semaine/20010908samn.html>

15. Gliose : prolifération réactionnelle des tissus de soutien des neurones.

abondantes dans le Kuru de Nouvelle-Guinée). Pour comprendre ce phénomène, il faut tout d'abord décrire le neurone, ainsi que le neuropile.

Le neurone L'unité fondamentale du système nerveux est la cellule nerveuse, ou neurone. Les neurones ont pour fonction de produire des signaux électriques et de les propager d'une partie de la cellule à une autre, ainsi que de libérer des messagers chimiques afin de communiquer avec les autres cellules. Les neurones ont une grande diversité de dimensions et de formes. Néanmoins, comme le montre la figure 3.12, la plupart d'entre eux comporte quatre parties : le corps cellulaire, les dendrites, l'axone et les terminaisons axonales. Le corps cellulaire est le siège de l'information génétique et de la synthèse (dans les noyaux). Les dendrites forment une série de prolongements très ramifiés, issus du corps cellulaire. L'axone, ou fibre nerveuse, est un prolongement unique du corps cellulaire. Les axones de certains neurones sont recouverts de myéline (voir la figure 3.12), une gaine membraneuse qui permet d'accélérer la propagation des signaux électriques. Les terminaisons axonales sont le site de libération des messagers chimiques par l'axone. Ces messagers diffusent jusqu'aux cellules dans le voisinage de la terminaison. La jonction entre deux neurones s'établit généralement entre cette terminaison et la dendrite ou le corps cellulaire d'un second neurone. On appelle synapse cette jonction spécialisée. En moyenne, un neurone établit des synapses avec 10000 autres neurones.

Environ 10% seulement des cellules du système nerveux central sont des neurones; le reste est constitué des cellules gliales, ou **glie**. Les cellules gliales assistent les besoins métaboliques des neurones, forment la myéline et servent de guide aux neurones au cours de leur développement. Les cellules gliales formant la myéline s'appellent les oligodendrocytes. Un deuxième type de cellules gliales, les astrocytes, participe à la régulation, au soutien architectural, ainsi qu'à la transmission de l'information. Il existe d'autres types de cellules gliales, que nous ne décrirons pas.

Le neuropile Le neuropile est la zone anatomique et fonctionnelle correspondant aux plages de substance grise situées entre les corps cellulaires neuronaux, les corps cellulaires gliaux (essentiellement les astrocytes) et les capillaires sanguins (micro-vaisseaux). Le schéma de la figure 3.13 présente une coupe transverse de substance grise, où s'entremêlent les neurones, les astrocytes, les capillaires sanguins, *etc.* Nous avons représenté les correspondances de divers plans de coupe d'un neurone, c'est-à-dire une dendrite, un axone en zone non myélinisé ainsi qu'un autre axone avec manchon de myéline.

3.2.3.2 De la protéine normale à la protéine anormale

Dans toute cellule vivante, les protéines sont fabriquées à partir de l'ADN sous forme de chaînes dont les unités de base sont des molécules appelées "acides aminés". Ceux-ci s'enchaînent les uns aux autres telles les perles d'un collier. Et selon le nombre et l'ordre des acides aminés, la chaîne protéique se replie et prend une forme 3D caractéristique de la fonction qu'elle exercera dans la cellule. La protéine prion saine se distingue de la protéine prion pathogène par une modification

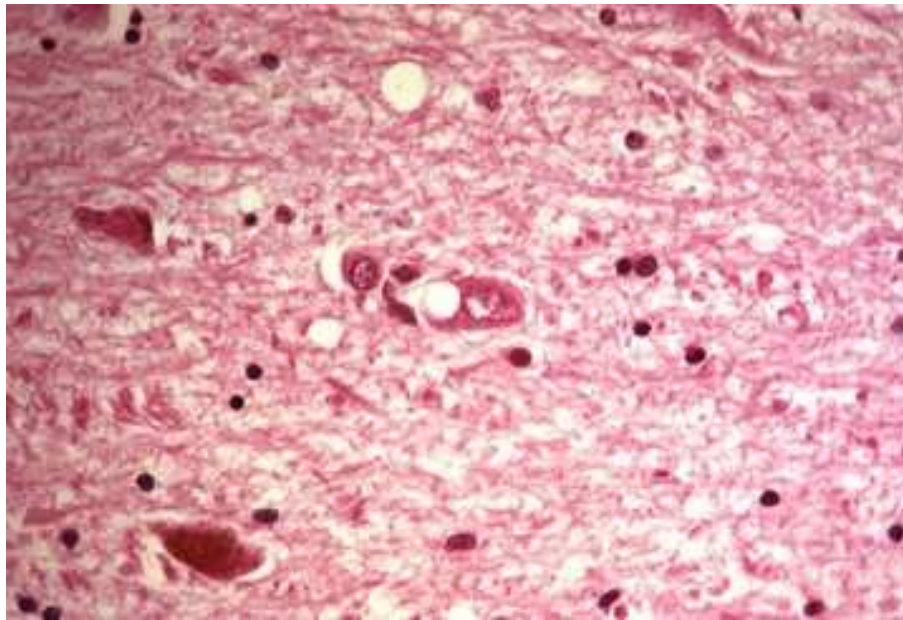


FIG. 3.11 – Coupe histologique dans le cortex d'un cerveau humain atteint de la maladie de Creutzfeld-Jakob. On peut distinguer très nettement les altérations neuronales, c'est-à-dire la vacuolisation (les vacuoles sont les trous blancs), ou "spongiose" (source : <http://www.vh.org/Providers/TeachingFiles/CNSInfDisR2/Text/239.html>).

de sa configuration spatiale. Comme nous l'avons rapidement décrit dans la sous-section 3.2.2, la protéine PrP peut adopter deux formes, une forme normale cellulaire (PrPc) ou une forme anormale, l'isoforme pathogène PrPres ou PrPsc. D'un point de vue chimique, il est presque impossible de les distinguer, les deux formes étant quasiment identiques. En réalité, l'unique véritable différence se situe au niveau de leur structure tridimensionnelle. En effet, la PrPsc comporte plus de feuillettes β que d'hélices α , contrairement à la protéine normale PrPc (voir la figure 3.14). Imaginez une protéine comme un collier constitué de perles (les acides aminés) enfilées les unes derrière les autres. L'ordre des perles et même leur nombre peuvent quelque peu varier entre les différentes espèces. Par exemple, les deux formes de la protéine PrP humaine sont constituées de 253 perles, alors que celles du boeuf en ont 264. Mais ce collier n'est ni rigide ni rectiligne. Une fois fabriqué, il va se replier sur lui-même jusqu'à adopter une forme particulière qui lui permettra d'assurer sa fonction dans la cellule. Or, entre les deux formes de la protéine PrP, il n'y a qu'une différence de pliage : la protéine anormale PrPsc est simplement « mal pliée » ou diforme. De plus, tout se passe comme si la protéine PrPsc diforme était capable de « mouler » à son image une protéine PrPc normale, de sorte que celle-ci adopte sa forme « tordue ». Pour l'instant, cette étape est encore mystérieuse. On ne comprend pas très bien comment s'opère la transformation et l'on suspecte qu'un autre « acteur », encore inconnu mais présent dans la cellule, entre en jeu. Cependant, il est certain que la protéine PrPsc « mal pliée » joue un rôle essentiel en donnant en quelque sorte le mauvais exemple à ses voisines normales.

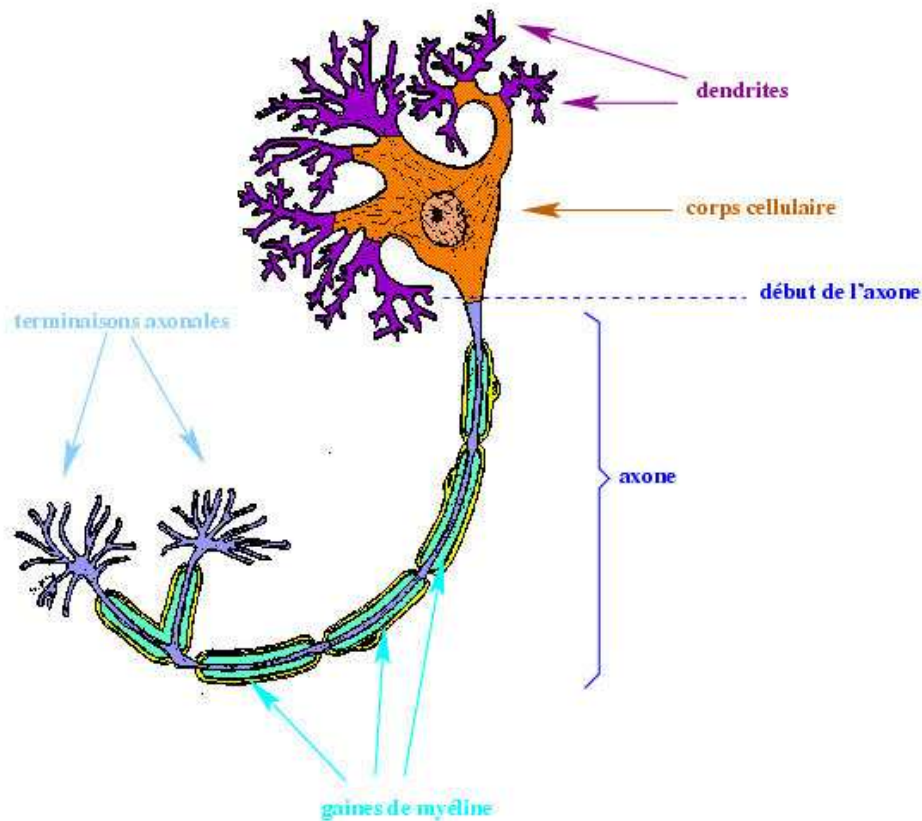


FIG. 3.12 – Description des différentes parties d'un neurone. Dessin original provenant de <http://ilearn.senecac.on.ca/aahs/health/IHP/ottawa/anatomy/neuron/map/neuron.html>, avec ajout personnel de labels.

Ce changement dans la forme de la protéine a plusieurs conséquences. Tout d'abord une réaction en chaîne, puisque toute nouvelle protéine « mal pliée » pourra à son tour conduire une protéine normale à changer de forme. D'autre part, comme il s'agit malgré tout de la même protéine, le système immunitaire, chargé de défendre l'organisme contre les infections, ne réagit pas pour détruire les protéines devenues dangereuses.

Deuxièmement, sa forme tordue donne à PrP^{Sc} la propriété de s'agréger sous forme de dépôts (dits « amyloïdes ») à l'intérieur et autour des neurones, ce qui empêche ces derniers de fonctionner correctement. Sous cette forme compacte, PrP^{Sc} est totalement résistante aux protéases - ces protéines chargées de détruire les protéines « périmées » ou « anormales ». La cellule étant incapable de les éliminer, les protéines difformes s'accumulent indéfiniment. En fin de compte, cette situation conduit les neurones à s'autodétruire dans une sorte de suicide cellulaire collectif libérant les protéines anormales qui iront « polluer » les cellules avoisinantes.

De proche en proche, ce phénomène aboutit rapidement à la mort d'amas de neurones et crée de véritables trous dans le cerveau, lui donnant cet aspect caractéristique d'éponge. Cependant, l'ampleur des dégâts observés dans le cerveau des personnes malades suggère que l'accumulation

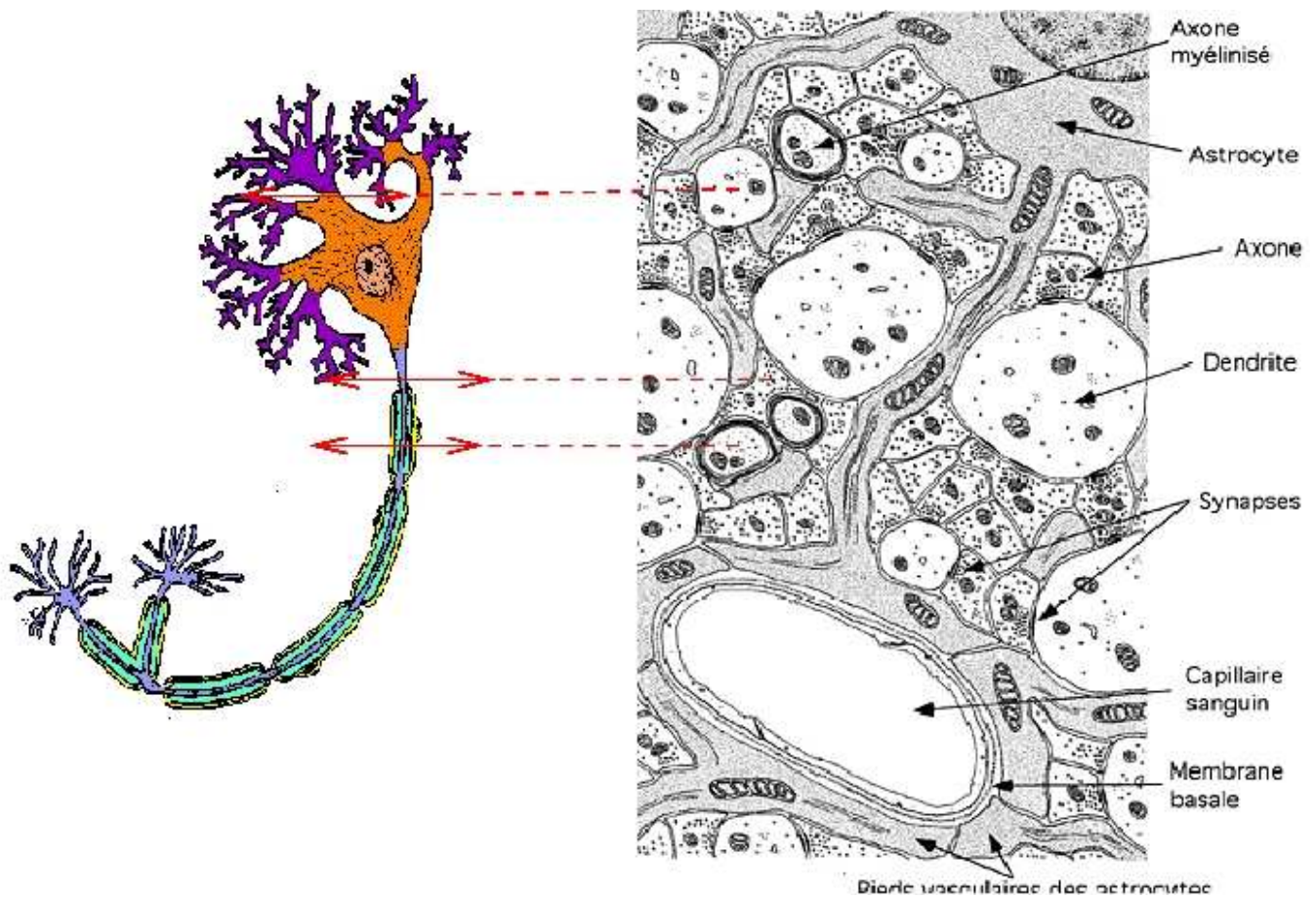


FIG. 3.13 – Représentation en coupe de l'architecture neuronale au sein du neuropile. Nous avons représenté les correspondances de divers plans de coupe d'un neurone, c'est-à-dire une dendrite, un axone en zone non myélinisé ainsi qu'un autre axone avec manchon de myéline.

de la protéine anormale dans les neurones n'est pas seule en cause. Il est probable que la protéine PrPSc anormale interagisse avec d'autres protéines qui participeraient directement à la destruction des neurones.

3.2.4 Vers un diagnostic précoce de la maladie

Le diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob nouveau variant ne peut se faire actuellement que par analyse *post mortem* des tissus du cerveau. De récents travaux tendent à montrer qu'il serait possible de diagnostiquer la maladie de Creutzfeldt-Jakob par des hyper signaux visibles sur l'IRM, notamment dans la région du thalamus postérieur (pulvinar) (Molloy et al., 2000; Schroter et al., 2000; Vrancken et al., 2000; Zeidler et al., 2000). Ces hyper signaux seraient à la fois visibles sur des IRM *in vivo* et *post mortem*. Si ces observations se confirment, l'IRM aura un rôle important dans le diagnostic précoce de la maladie.

Afin d'estimer les relations pathologiques entre ces hyper signaux et la maladie de Creutzfeldt-

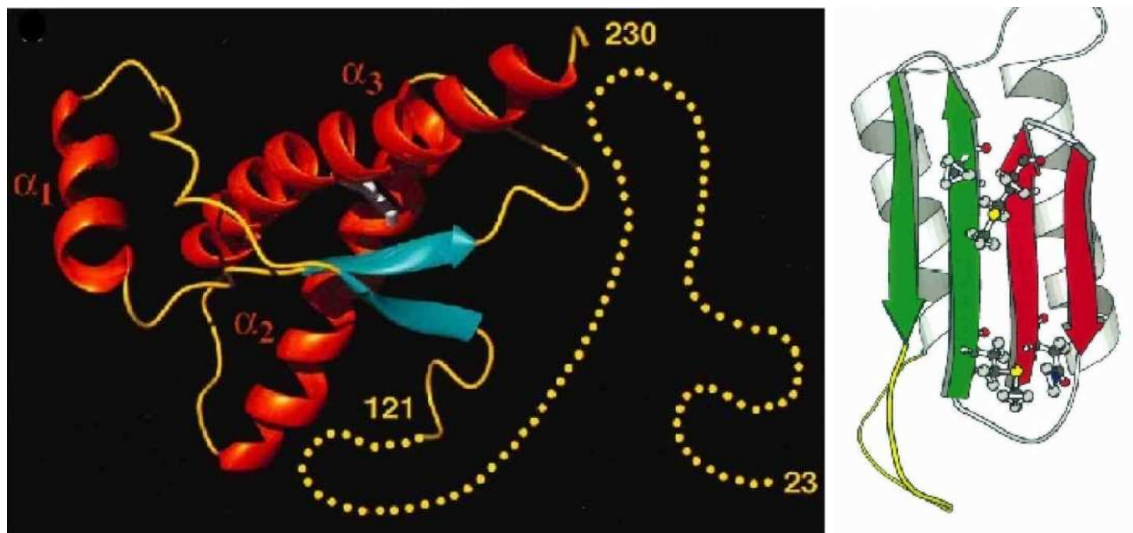


FIG. 3.14 – à gauche : structure tridimensionnelle de la PrP saine de l'homme : 3 hélices α oranges, une structure en dépliant turquoise (le feuillet β) et un fil mobile jaune; à droite : modèle probable de la structure tridimensionnelle de la PrPsc.

Jakob, il serait intéressant de pouvoir corréler ces images avec des coupes anatomiques du même individu. C'est cette réflexion qui a amené à la création du projet Européen QAMRIC (voir la partie 2.1.1) en 1998. A l'aide de coupes histologiques (voir la figure 3.11), nous allons reconstruire des volumes de cerveaux d'individus décédés de cette maladie, puis nous fusionnerons chacun d'eux avec les IRM correspondantes, *post mortem* ainsi que *in vivo* si les données acquises le permettent. Cette fusion servira de nouvel outil aux neurologues, afin d'étudier les relations entre ces hyper signaux et l'histologie. Ce projet permettra dans un même temps de créer une base de données d'images de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

3.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté brièvement deux pathologies concernant des projets sur lesquels nous avons travaillé durant cette thèse (SIERA pour la maladie de Parkinson et QAMRIC pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob). Nous avons pu découvrir comment l'image et spécialement l'histologie avait un rôle très important à jouer, à la fois pour l'analyse et pour le traitement de ces maladies. Dans la suite de ce manuscrit, nous tenterons d'apporter de nouveaux outils aux médecins, en espérant que cela les aidera à encore mieux connaître ces pathologies.

Deuxième partie

Méthodologie

Chapitre 4

Motivations

Ce chapitre présente les deux principaux schémas algorithmiques de recalage rigide et affine d'images médicales. Nous détaillerons les diverses parties les constituant et nous démontrerons

la nécessité de développer un nouvel algorithme de recalage, basé sur la collaboration de ces deux schémas, afin de résoudre notamment nos problèmes de fusion de coupes histologiques.

4.1 Introduction

Comme nous l'avons conclu dans notre état de l'art sur le recalage de coupes histologiques, les méthodes iconiques tendent à être plus riches en information que les méthodes géométriques, tout en minimisant l'interaction avec l'utilisateur. Cependant, les méthodes géométriques restent bien plus robustes aux divers artefacts présents dans nos images, si, bien entendu, les primitives géométriques extraites ne sont pas trop entachées d'erreurs grossières. Ces remarques sur la richesse de l'intensité et la robustesse de la géométrie sont d'ailleurs aussi ressorties de notre deuxième état de l'art (fusion de l'histologie avec des images médicales), notamment suite aux travaux de Schormann (Schormann et al., 1993; Schormann et al., 1995; Schormann et al., 1996; Schormann et Zilles, 1998). Nous allons nous appuyer sur ces réflexions afin de mettre en évidence l'intérêt de chacune des méthodes et montrer comment il est possible d'utiliser leurs avantages respectifs dans un algorithme de recalage. Pour cela, nous allons tout d'abord nous focaliser sur le type de primitives utilisées, c'est-à-dire l'information extraites de nos images pour les fusionner. Ces primitives d'ordre géométriques ou iconiques sont mises en correspondance en minimisant un certain critère (ou mesure de similarité), que nous détaillerons dans une deuxième partie. Puis dans un troisième temps, nous montrerons comment estimer une transformation globale entre les images (optimisation) à partir de ces critères. Nous décrirons alors deux schémas assez généraux pour les méthodes iconiques et géométriques, mis en œuvres par une combinaison de diverses parties précédemment décrites. Enfin, nous démontrerons la nécessité de développer un nouvel algorithme de recalage, basé sur la collaboration de ces deux schémas, pour résoudre nos problèmes de fusion de coupes histologiques.

4.2 Les primitives pour le recalage d'images

Les primitives, informations extraites des images dans un but de mise en correspondance, sont en règle générale intimement liées à la méthode de recalage, approche géométrique ou iconique. De plus, le type de primitive intervient dans le degré d'abstraction attribuée à l'approche choisie. En effet, les primitives géométriques sont de l'ordre de la perception (primitives haut niveau), alors que les primitives iconiques sont plus de l'ordre de l'analyse (primitives bas niveau). Il n'apparaît pas toujours de relation directe entre deux voxels d'intensités différentes, alors qu'il semble trivial de mettre mentalement en relation des points, des lignes, ou même des surfaces entre deux objets. Nous allons donc débiter l'énumération des différentes primitives par celles qui nous semblent les plus intuitives, les primitives géométriques, puis nous aborderons celles qui sont devenues les plus populaires ces dernières années, les primitives iconiques. Dans l'étude suivante, nous n'aurons pas la prétention de faire un nouvel état de l'art des travaux de recalage, mais simplement de donner au lecteur un aperçu des différentes techniques à notre disposition.

4.2.1 Les primitives géométriques

La primitive géométrique qui nous vient en premier à l'esprit est le point, le plus petit élément structurant des images. Ces primitives peuvent soit être extraites automatiquement (points intrinsèques), soit être des marqueurs externes (points extrinsèques). On peut par exemple inclure dans les images des marqueurs fixés sur le crâne du patient (Gall et Verhey, 1993), ou utiliser pour cela un cadre stéréotaxique, technique très populaire en neurochirurgie (Lunsford, 1988). On peut trouver une étude des différents marqueurs utilisés en neuroradiologie dans (van den Elsen et al., 1993). L'ensemble de ces marqueurs, invasifs ou non, ont un caractère prospectif, c'est-à-dire que le recalage dépend d'une préparation effectuée avant l'acquisition des images. Dans le cadre général de recalage, il arrive fréquemment qu'une étude postérieure soit nécessaire, alors qu'aucun marqueur externe n'ait été prévu. Il faut dans ce cas extraire des informations intrinsèques aux images.

Géométrie différentielle

L'extraction automatique de points en vue de leur utilisation comme primitives géométriques repose en général sur des notions de géométrie différentielle. La géométrie différentielle permet de définir des invariants métriques euclidiens, tels que les courbures et leurs dérivés de courbes et de surfaces (le lecteur trouvera les définitions de la plupart des notions nécessaires dans (Gourdon, 1995)). Au niveau du point, on peut par exemple citer la mise en correspondances de points extrémaux (Thirion, 1996), ou bien de points de coin (Fridrich et Thirion, 1998). D'autres primitives géométriques plus complexes que le point ont aussi été utilisées pour le recalage d'images médicales, tel que l'extraction de courbes dans les images, comme par exemple les lignes de crêtes (Guéziec et Ayache, 1994; Guéziec et al., 1997; Pennec et al., 2000). Certains auteurs se sont aussi appuyés sur l'extraction de surfaces (Borgefors, 1986; Pelizzari et al., 1989; Jiang et al., 1992; Besl et McKay, 1992; Lemoine et al., 1994), ou bien de volumes (Malandain et al., 1994).

L'étape de segmentation

L'identification de toutes ces primitives géométriques passe nécessairement par une étape de segmentation des images. La segmentation est implicite dans la définition de la primitive géométrique, et rend la méthode fragile aux divers artefacts (images bruitées ou très texturées par exemple). Cependant cette étape de segmentation a permis de définir des primitives qui prennent en compte l'information locale de l'image; on peut aussi parler de *prise en compte du contexte* (nous reviendrons sur ce point plus tard), comme par exemple des points de plus forte courbure. Il est indéniable que le recalage géométrique est très robuste si les primitives sont cohérentes, c'est-à-dire si la segmentation est correcte. Ce qui fait la force de ces approches en est aussi leur talon d'Achille. Le cadre des primitives géométriques est extrêmement bien formulé et demeure très puissant de par sa faculté à synthétiser l'information présente dans l'image. C'est d'ailleurs cette possibilité de définir des objets de taille importante en seulement quelques éléments qui ont rendu ces méthodes très utilisées.

4.2.2 Les primitives iconiques

Ces dernières années, grâce aux progrès informatiques et au succès grandissant de l'information mutuelle (Collignon et al., 1995a; Viola, 1995), l'utilisation de primitives bas niveau s'est imposée dans le recalage d'images médicales. Des traitements nécessitant des super-calculateurs prennent maintenant seulement quelques minutes, et synthétiser l'information dans un but de gain de temps devient superflu. De ce fait, les méthodes fondées sur des primitives iconiques sont devenues le fer de lance des nouveaux algorithmes de recalage d'images médicales.

Contrairement aux méthodes géométriques, les méthodes iconiques ne font pas appel à une segmentation des images. Le principe du recalage iconique est de trouver la transformation spatiale qui superpose au mieux les intensités des voxels dans les deux images. Dans toutes les méthodes que nous décrirons succinctement ci-dessous, la primitive iconique est simplement l'intensité du voxel. c'est-à-dire que nous n'utilisons pas explicitement le voxel comme étant un vecteur 4D (position spatiale + intensité)¹. Nous rappelons au lecteur qu'il trouvera dans le manuscrit de thèse d'Alexis Roche un état de l'art très complet des méthodes de recalage iconique (Roche, 2001).

Le manque de prise en compte du contexte

Ce qui différencie une méthode iconique standard d'une méthode géométrique est en premier lieu le choix arbitraire des primitives. En effet, tous les voxels sont de bons candidats vis-à-vis du critère, à l'inverse d'une recherche par exemple de points extrémaux (Thirion, 1996). Le deuxième point est le recul de l'approche par rapport à la géométrie du problème. C'est-à-dire que nous traitons le recalage dans sa globalité, en faisant abstraction de la relation entre la position et l'intensité de chaque voxel. Dans la section précédente, nous avons souligné que les méthodes géométriques prenaient en compte l'information locale de l'image, afin d'extraire leurs primitives. En particulier, extraire des caractéristiques différentielles permet de prendre en compte le contexte de façon implicite. Cette remarque est en fait une différence fondamentale entre les deux types d'approches. Faire abstraction de la relation entre la position et l'intensité de chaque voxel revient donc à oublier le contexte, à oublier la géométrie du problème. De récents travaux tendent à prouver que la prise en compte du contexte permet de rendre les mesures iconiques plus robustes. Les travaux les plus aboutis sont certainement ceux de Josien Pluim et de Alexis Roche, en combinant l'information de gradient des images à une mesure iconique (Pluim et al., 2000; Roche et al., 2001). Cette prise en compte du contexte sera d'ailleurs à l'origine de notre algorithme de recalage.

Prise en compte de la modalité des images

En ce qui concerne les primitives géométriques, nous n'avons pas différencié le type de modalité des images. Nous avons simplement émis l'hypothèse que les points, les courbes ou les surfaces extraites des images, représentaient bien la même réalité anatomique. Pour l'utilisation des primitives iconiques, l'aspect monomodal ou multimodal est un facteur à prendre en compte.

1. Cette remarque ne s'applique pas au travail de Feldmar *et al.* sur l'ICP 4D (Feldmar et al., 1997).

En effet, suivant la différence de modalité des images, la relation entre les intensités n'est pas identique. Prenons le cas de deux images acquises sur la même machine, par exemple le même scanner, et avec le même patient (cas monomodal, intra-patient). En considérant que nous avons une machine parfaite, il semble cohérent de considérer que l'intensité représentant un organe anatomique ait la même valeur d'intensité dans les deux acquisitions. Dans ce cas, il suffit de mettre en relation les deux images afin que les intensités identiques se correspondent. Ce modèle, le plus simple existant, peut se définir mathématiquement comme la minimisation des différences d'intensité des images, sur leur zone de recouvrement (zone où les deux images s'intersectent).

La notion de primitives iconiques, très simple en soi, amène un concept plus vaste, celui des mesures de similarité. On peut faire une analogie entre les méthodes utilisant les primitives géométriques et iconiques. En effet, pour les primitives géométriques, il faut tout d'abord les extraire, alors qu'elles semblent naturelles, il faut donc faire un *pré-traitement*. Quant aux primitives iconiques, elles sont présentes naturellement dans l'image, alors que leur utilisation nécessite un *post-traitement*, c'est-à-dire la détermination d'un modèle relationnel entre les primitives des images. Dans la section suivante, nous allons présenter les différents critères, ou mesures, qui permettent de mettre en relation nos primitives.

4.3 Les critères de mise en correspondance des primitives

Par mise en correspondance, nous entendons l'identification de différents attributs (primitives) soumis à une certaine relation. Étant données des primitives dans des images différentes, nous devons identifier si celles-ci proviennent bien d'une même primitive. Le lecteur intéressé par le problème de mise en correspondance en vision par ordinateur, trouvera un état de l'art et une présentation claire du problème, dans le rapport de recherche de (Zhang, 1993).

4.3.1 Les critères géométriques

En ce qui concerne les primitives géométriques, un cadre assez général de mise en correspondance est l'algorithme du "Point le plus Proche Itéré" (PPI, ou ICP² pour les anglophones) (Besl et McKay, 1992; Zhang, 1994). Cette approche utilisant des points comme primitives a été généralisée à des lignes de crêtes, à des courbures ou bien à des repères principaux (Subsol, 1995; Feldmar, 1995). Synthétiquement, en considérant des primitives géométriques de même type, cet algorithme se décompose en quatre étapes :

Pour la mise en correspondance des primitives, la fonction de distance entre les points est classiquement Euclidienne (d'autres fonctions de distances tel que la distance de Mahalanobis peuvent être utilisées (Pennec et Thirion, 1997)). Mathématiquement, on peut définir un critère minimisant la distance Euclidienne entre les nuages de primitives. Dans le cas de points, considérons P_1^j les

2. ICP : Iterative Closest Point.

Algorithme 1 (Point le Plus Proche Itéré)

- 1: Pour chaque primitive d'un premier ensemble E_1 , trouver la primitive "la plus proche" dans un second ensemble E_2 .
 - 2: A partir de ces appariements, calculer une transformation paramétrique par la méthode des moindres carrés (voir la partie 4.4.2.2).
 - 3: Appliquer la transformation au premier ensemble E_1 .
 - 4: Itérer jusqu'à ce que la somme des distances entre les primitives des deux ensembles soient la plus faibles possible.
-

points de l'ensemble E_1 , P_2^i les points de l'ensemble E_2 et T la transformation à appliquer aux points de l'ensemble E_1 . Le critère à minimiser est alors le suivant :

$$C(T) = \sum_i \min_j \|P_2^i - T \circ P_1^j\|^2, \quad (4.1)$$

Afin de trouver rapidement "le point le plus proche", des méthodes de recherche utilisant des cartes de distances, un arbre k-d³ ou d'autres partitionnements de l'espace ont été proposées (Danielsson, 1980; Besl et Jain, 1985; Chin et Dyer, 1986; Grimson, 1991). Cette étape revient à transformer deux ensembles de primitives non labellisées (pas de correspondance directe entre les primitives) en primitives labellisées (chaque primitive de l'ensemble E_1 est rattachée à une primitive de l'ensemble E_2). Dans ces différentes méthodes de recherche, nous devons définir un voisinage locale pour la mise en correspondance. Ce voisinage de recherche, généralement de faible taille, définira une contrainte géométrique au problème, évitant une grande incohérence dans les appariements. Nous devons donc garder à l'esprit que les critères géométriques ne sont pas une mesure absolue pour une position fixe des primitives, mais une recherche locale de mise en correspondance.

4.3.2 Les critères iconiques ou mesures de similarité

A la différence des critères géométriques, les critères iconiques fournissent une mesure de liaison (mesure de distance pour les primitives géométriques) entre les primitives iconiques des images pour une position fixe. C'est-à-dire que nous ne cherchons pas localement une correspondance, mais nous mesurons globalement la mise en correspondance des primitives. En d'autres termes, il n'y a pas de concept de primitives labellisées ou non. Toutes les primitives sont implicitement labellisées, puisque chaque voxel de l'image à recalcer est relié au voxel de même coordonnée de l'autre image.

La similarité est évalué à travers la mesure d'un lien entre les intensités des images. L'hypothèse classique utilisée est que ce lien est maximal lorsque les images sont recalées et diminue de manière inversement proportionnelle à la qualité du recalage.

3. Arbre k-d: décomposition de l'espace en une somme de parallélépipèdes rectangles de telle façon que chacun d'eux contienne un point de E_2 (Preparata et Shamos, 1985).

Il est très difficile de présenter ces mesures sans mettre en place certaines notations et expliquer certains objets tel qu'un histogramme conjoint ou certaines notions probabilistes. Nous reprendrons les diverses notations introduites dans la thèse d'Alexis Roche (Roche, 2001), afin d'éviter au lecteur une jonglerie mentale entre des notations différentes, s'il désire obtenir plus de renseignements.

Notations

Nous noterons donc par les lettres I et J les deux images à mettre en correspondance, ainsi que Ω_I et Ω_J les ensembles sur lesquels les images sont respectivement définies. Ces ensembles représenteront donc des grilles de voxels, dont l'origine sera par convention en haut à gauche des images. Comme nous le verrons au cours de ce mémoire, il est important de distinguer le monde *réel* du monde *voxel* (les coordonnées d'un point tiennent compte de la résolution spatiale).

Il faut différencier les deux mondes, car si l'image en voxel est associée à un repère, l'image en coordonnées réelles peut être associée à un autre repère (par exemple le centre de l'image). Nous noterons T , la transformation paramétrique (par exemple rigide) qui relie spatialement les deux grilles Ω_I et Ω_J , permettant de mettre en correspondance (en quelque sorte superposer) l'image I et J . Cette transformation sera d'ailleurs appliquée à l'image I que nous noterons image *source*. L'image J sera appelée image *cible*.

Finalement, nous noterons i_k l'intensité du voxel x_k de l'image I et j_l l'intensité du voxel x_l de l'image J ; x_k et x_l étant respectivement éléments de Ω_I et Ω_J .

Les histogrammes conjoints

La notion d'histogramme conjoint (*joint histogram* en anglais) a été introduite dans le cadre du recalage d'images médicales par (Hill et al., 1994). Dans ce papier les auteurs définissent cette notion sous le nom de *feature space*. Par la suite, de nombreux auteurs ont repris la notion en la définissant par son nom actuel (Collignon et al., 1995a; Viola, 1995; Wells et al., 1996; Maes et al., 1997).

L'histogramme conjoint est un objet calculé pour une transformation T donnée, appliquée à I , et défini sur $\Omega_I \times \Omega_J$ vers \mathbb{R} . Cet histogramme permet de connaître le nombre de voxels d'intensité i_k dans l'image I qui correspondent à des voxels d'intensité j_l dans l'image J . En quelque sorte, l'histogramme conjoint permet de mesurer la dispersion entre les images. Si nous reprenons l'exemple évoqué dans la partie 4.2.2 (recalage de deux acquisitions du même patient sur la même machine parfaite), l'histogramme conjoint des deux images recalées doit représenter une ligne droite telle que $i = j$. C'est-à-dire que la dispersion est minimale puisque chaque intensité de l'image I a exactement le même nombre de correspondants de même intensité dans l'image J (voir la figure 4.1). A titre de comparaison, nous présentons en figure 4.2 l'histogramme conjoint entre deux acquisitions IRM du même patient, parfaitement recalées, mais avec des modalités différentes (pondération T1 et T2).

Soit \mathcal{H}_T l'histogramme conjoint associé à T . Alors $\mathcal{H}_T(i,j)$ représente le nombre de voxels tels que $i = I(x)$ et $j = J(T(x))$. Nous noterons n_{ij} cette valeur, ainsi que n_i et n_j les totaux marginaux

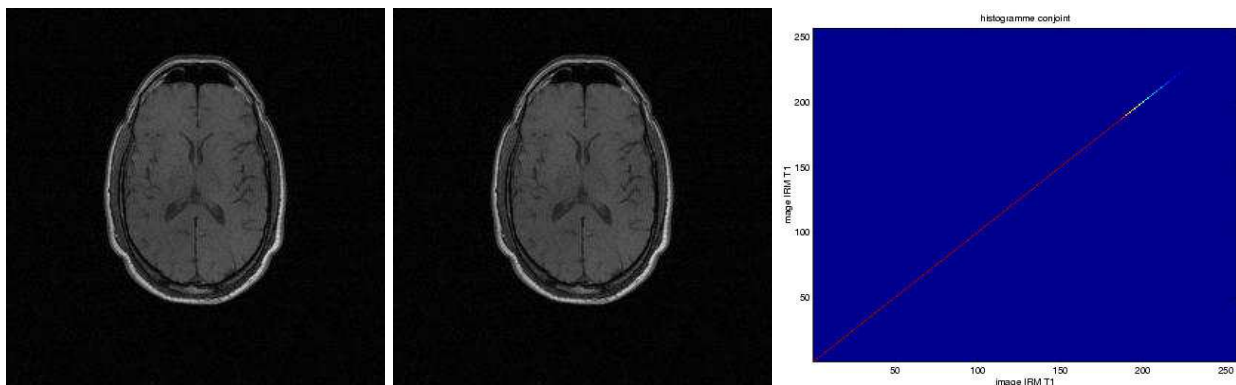


FIG. 4.1 – *Histogramme conjoint de deux acquisitions IRM du même patient sur la même machine parfaite; à gauche : coupe IRM pondérée en T1; au milieu : coupe identique; à droite : histogramme conjoint des deux images. On peut remarquer que l'on obtient une droite parfaite.*

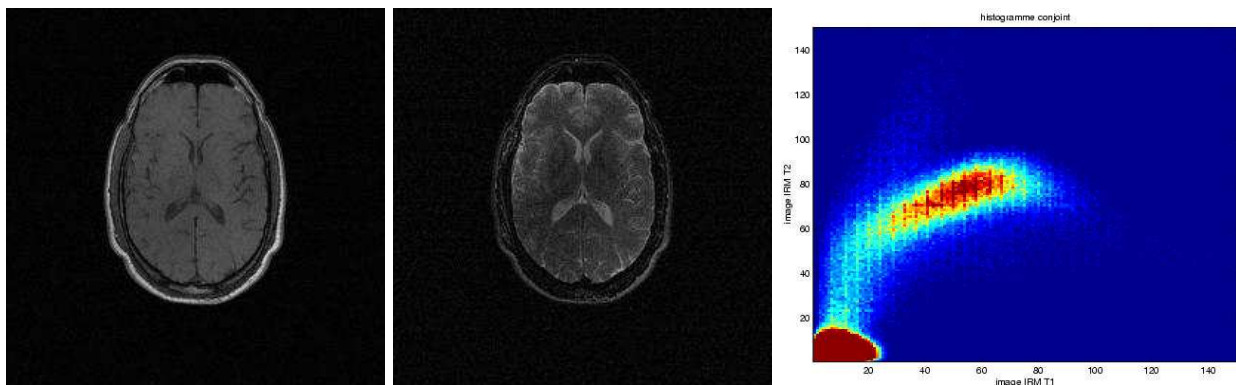


FIG. 4.2 – *Histogramme conjoint de deux acquisitions IRM du même patient mais de modalités différentes; à gauche : coupe IRM pondérée en T1; au milieu : coupe IRM pondérée en T2; à droite : histogramme conjoint des deux images. Nous pouvons remarquer que nous n'obtenons pas une droite alors que nos images sont parfaitement recalées.*

représentant respectivement la somme des voxels pour i fixé et la somme des voxels pour j fixé. Nous noterons n la taille totale, représentant la somme des n_i et n_j pour tous les i et j (voir la figure 4.3).

Nous avons présenté l'histogramme conjoint le plus simplement possible, en occultant plusieurs problèmes, notamment l'interpolation des valeurs et la partition de l'histogramme. Dans notre représentation, notre partition est unitaire, c'est-à-dire que chaque colonne représente une seule intensité. Le lecteur trouvera plus de détails dans le mémoire de (Roche, 2001).

Vision probabiliste

En considérant les images comme des variables aléatoires, on peut interpréter les valeurs de l'histogramme conjoint comme une densité de probabilité (en divisant chaque n_{ij} par n). On ne parlera alors plus de n_{ij} mais de p_{ij} , probabilité qu'un voxel choisi aléatoirement dans Ω_I ait l'intensité

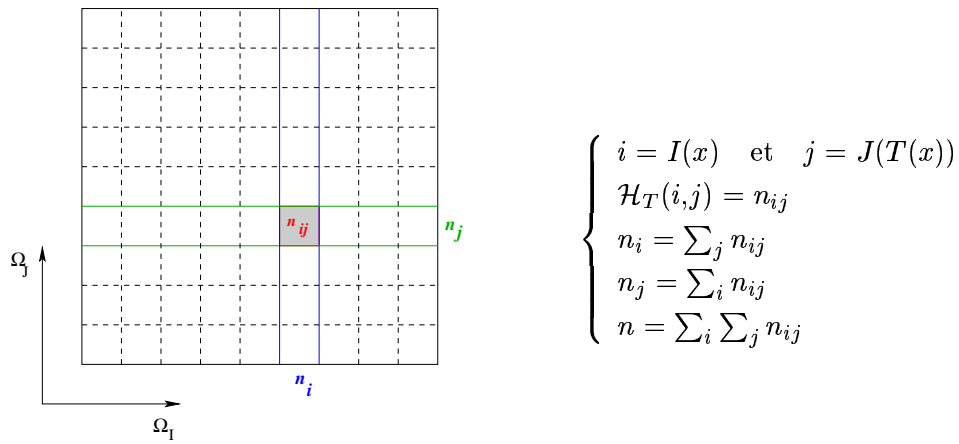


FIG. 4.3 – Représentation d'un histogramme conjoint. L'intersection de la colonne bleu (total marginal pour i fixée) et de la colonne verte (total marginal pour j fixée) représente le nombre de voxels n_{ij} tel que $i = I(x)$ et $j = J(T(x))$.

i et que son correspondant par l'application de T ait l'intensité j dans l'image J . L'ensemble des notions présentées précédemment peut être interprété de manière probabiliste. Le tableau suivant donne le parallèle entre les deux représentations.

n_{ij}	$p_{ij} = \frac{n_{ij}}{n}$
$n_i = \sum_j n_{ij}$	$p_i = \sum_j p_{ij} = \frac{n_i}{n}$
$n_j = \sum_i n_{ij}$	$p_j = \sum_i p_{ij} = \frac{n_j}{n}$

Nous profitons de cette vision probabiliste pour introduire les dernières notions et notations nécessaires, telle que la moyenne et la variance des images, ainsi que la covariance. Rappelons aussi la définition de la loi de probabilité conditionnelle, permettant d'alléger les formules.

Définition 1 (probabilité conditionnelle)

Soit i un événement de probabilité non nulle, on appelle probabilité conditionnelle de i sachant j le rapport noté $p_{i|j}$:

$$p_{i|j} = \frac{p_{ij}}{p_j} \quad (4.2)$$

	image I	image J
moyenne	$\bar{I} = \sum_i p_i i$	$\bar{J} = \sum_j p_j j$
moyenne conditionnelle	$\mu_i = \sum_j p_{j i} j$	$\mu_j = \sum_i p_{i j} i$
variance	$Var(I) = \sigma_I^2 = \sum_{ij} p_{ij} i^2 - \bar{I}^2$	$Var(J) = \sigma_J^2 = \sum_{ij} p_{ij} j^2 - \bar{J}^2$
variance conditionnelle	$\sigma_i^2 = \sum_j p_{j i} j^2 - \mu_i^2$	$\sigma_j^2 = \sum_i p_{i j} i^2 - \mu_j^2$
covariance	$Cov(I, J) = \sum_i \sum_j (i - \bar{I})(j - \bar{J})p_{ij}$	

4.3.2.1 Mesure d'une relation de conservation des intensités

Ces mesures sont les plus simples, à la fois au niveau du calcul et de leurs hypothèses. Elles consistent à sommer les différences de voxels, et peuvent donc être calculées sans passer par un histogramme conjoint. Les deux mesures les plus utilisées sont la somme des différences au carrés (plus connue sous son nom anglophone *Sum of Square Differences* ou SSD, eq. 4.3) (Alpert et al., 1996) et la somme des différences absolues (*Sum of Absolute Differences* ou SAD, eq. 4.4). Leur nom provient de la norme utilisée, respectivement la norme L_2 et L_1 . La SSD a été beaucoup utilisée pour le recalage de série d'IRM par (Hajnal et al., 1995), ainsi que par Friston dans un module SPM⁴ de recalage (Friston K.J., 1997).

$$SSD(I,J) = \sum_{i,j} p_{ij} (i - j)^2 \quad (4.3)$$

$$SAD(I,J) = \sum_{i,j} p_{ij} |i - j| \quad (4.4)$$

4.3.2.2 Mesure d'une relation linéaire entre les intensités

La SSD et la SAD font l'hypothèse implicite que les images ne diffèrent que d'un bruit Gaussien après le recalage. Cette hypothèse assez contraignante peut être facilement levée en considérant qu'il existe une relation affine (eq. 4.5) entre les intensités des images de type: $i = \alpha j + \beta + \epsilon$, où $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$ et ϵ est un bruit blanc Gaussien (Brown, 1992). En utilisant ce modèle, on peut aisément refaire la démonstration du coefficient de corrélation normalisé, et l'interpréter comme la variation de distribution par rapport à la droite de régression des moindres carrés (eq. 4.6). D'autres critères (que nous ne présenterons pas) tel que la variance du rapport des intensités proposé par Woods, permettent de recalibrer des images de même modalité, originalement des images PET et plus récemment des séries d'IRM (Woods et al., 1992).

$$\rho(I,J) = \sum_{i,j} p_{ij} \frac{(i - \bar{I})(j - \bar{J})}{\sigma_I \sigma_J} \quad (4.5)$$

$$\rho^2(I,J) = \frac{Cov(I,J)^2}{Var(I)Var(J)} \quad (4.6)$$

4.3.2.3 Mesure d'une relation fonctionnelle entre les intensités

Woods continua ses travaux sur le recalage en s'intéressant au problème du recalage multimodal, le conduisant à établir un nouveau critère, notamment pour le cas IRM-TEP (Woods et al., 1993). Son idée était d'établir une relation globale entre les images, moins restrictive qu'une simple relation affine. Le principe de sa méthode est de regarder comment une classe⁵ d'intensité de

4. SPM: Statistical Parametric Mapping (SPM99, 2001).

5. Une classe d'intensité est simplement l'ensemble des voxels d'une image ayant cette intensité.

l'image cible varie de l'ensemble des intensités correspondantes dans l'image source (eq. 4.7). Divers travaux ont repris ce critère en proposant certaines améliorations (Alpert et al., 1996; Nikou et al., 1998). Contrairement aux mesures présentées dans les deux autres parties, toutes ces mesures sont asymétriques, c'est-à-dire que le choix de l'image source et de l'image cible peut être déterminant pour le résultat. La dernière mesure que nous présentons dans cette partie est le *rapport de corrélation* (eq. 4.8 et eq. 4.9). Cette mesure, très connue des statisticiens (Saporta, 1990), a été proposée dans le cadre du recalage multimodal par Alexis Roche (Roche et al., 1998a; Roche et al., 1998b).

$$Woods(I|J) = \sum_j p_j \frac{\sigma_j}{\mu_j} \quad (4.7)$$

$$\eta^2(I|J) = 1 - \frac{E[Var(I|j)]}{Var(I)} \quad (4.8)$$

$$\eta^2(I|J) = 1 - \frac{1}{\sigma_I^2} \sum_j p_j \sigma_j^2 \quad (4.9)$$

En terme de complexité, l'intérêt du rapport de corrélation est qu'il peut être calculé sans histogramme conjoint. Pour cela, il suffit de décomposer les variances conditionnelles en deux termes (carré de la moyenne plus somme des carrés des valeurs) (Roche et al., 1998a). Du point de vue précision et robustesse en recalage multimodal, les diverses expériences démontrent une puissance supérieure, sinon égale, de cette mesure par rapport à l'information mutuelle (mesure présentée ci-dessous), pour certaines modalités, notamment TEP/IRM.

4.3.2.4 Mesure d'une dépendance probabiliste entre les intensités

Ces mesures utilisent seulement des probabilités et n'ont aucun modèle relationnel sous-jacent. Comme nous avons pu le remarquer lors de la présentation de l'histogramme conjoint, nous pouvons interpréter cet objet comme la densité de probabilité d'un couple de variables aléatoires. Cette mesure de dépendance statistique entre les images est en fait, du point de vue de la théorie de l'information, une mesure de similarité (Blahut, 1987).

La plus commune des mesures utilisée en théorie de l'information est la mesure d'entropie de Shannon-Wiener, développée initialement dans le cadre de la théorie du signal. Cette mesure a été reprise par Collignon pour le recalage multimodal sous le nom d'entropie conjointe (noté $HC(I,J)$ dans l'eq. 4.10) (Collignon et al., 1995b). Cette entropie peut être interpréter comme une mesure de l'incertitude contenue dans la distribution. Si un évènement de la somme est certain, cela signifie que sa probabilité est de 1 (les autres sont donc forcément nulles) et l'entropie est donc nulle. Donc, si un évènement est certain, alors la mesure d'entropie est nulle et les images sont recalées (en réalité, il est impossible d'obtenir zéro, donc on cherche simplement le minimum).

$$HC(I,J) = - \sum_{i,j} p_{ij} \log p_{ij} \quad (4.10)$$

Ces premiers travaux ont découlé sur une mesure plus générale, devenue un standard pour le recalage multimodal : l'information mutuelle (eq. 4.11) (Collignon et al., 1995a; Viola, 1995).

$$I(I, J) = \sum_{i,j} p_{ij} \log \frac{p_{ij}}{p_i p_j} \quad (4.11)$$

De nombreux auteurs ont alors proposé des mesures dérivées de l'information mutuelle standard, tel que l'information mutuelle normalisée (Studholme, 1997; Studholme et al., 1999). Le lecteur spécialement intéressé par l'information mutuelle trouvera un historique complet de cette mesure en imagerie médicale dans le mémoire de Josien Pluim (Pluim, 2000).

4.4 Calcul de la transformation

Nous décrivons dans cette partie les différentes classes de transformation ainsi que les méthodes d'optimisation utilisées pour les estimer. Ces transformations sont calculées en repère réel afin de tenir compte de l'anisotropie éventuelle des voxels. Ces différentes classes de transformation sont représentées de manière matricielle en annexe B.

4.4.1 Les classes de transformations

Les classes de transformation définissent l'espace de recherche entre les deux images à recalcr, elles décrivent la relation entre la position des objets contenus de l'image I et de leurs correspondants dans l'image J . Ces images peuvent être bidimensionnelles (cas des coupes histologiques) ou tridimensionnelles. Les transformations peuvent être classées suivant leur nombre de degrés de liberté. Nous ne présentons ici que les classes de transformations sujettes à être utilisées au cours de notre travail.

- **Les transformations rigides**

Les transformations rigides permettent de compenser une rotation et une translation entre les images. En 3D, la rotation est une matrice \mathbf{R} de dimension 3×3 (2×2 en 2D) et la translation est un vecteur \mathbf{t} de dimension 3×1 (2×1 en 2D). La représentation standard pour les matrices de transformation rigide est la suivante :

$$T(x) = \mathbf{R}x + \mathbf{t}.$$

Une transformation rigide contient donc trois paramètres en 2D (une translation dans les deux directions et une rotation) et six paramètres en 3D (une translation dans les trois directions et trois rotations). On peut d'ailleurs représenter directement les transformations rigides en utilisant le vecteur rotation et le vecteur translation par la représentation des angles d'Euler ou par les quaternions unitaires (Ayache, 1989). Nous utiliserons ces représentations pour mesurer les erreurs de recalage (voir le chapitre 5 ainsi que le chapitre 6).

- **Les similitudes**

Une similitude est une transformation rigide avec un facteur d'échelle \mathbf{s} , paramètre supplémentaire à estimer. On peut donc utiliser la même représentation matricielle :

$$T(x) = \mathbf{sR}x + \mathbf{t}.$$

- **Les transformations affines**

Dans ce cas, le facteur d'échelle n'est plus isotrope et nous prenons en compte un terme de cisaillement. Nous pouvons alors obtenir des déformations globales sur les images, tout en conservant le parallélisme. On peut par exemple obtenir des effets de torsion, de compression ou d'extension. Cela peut être très utile lorsque nous désirons par exemple recalculer une IRM d'un patient sur celle d'un atlas. Pour des images 3D, nous avons 12 paramètres à estimer (6 en 2D).

4.4.2 Les méthodes de régularisation

Si les classes de transformations sont communes quelle que soit la méthode de recalage (géométrique ou iconique), les méthodes de régularisation ou d'optimisation sont souvent dépendantes du type de primitive. Comme nous le distinguerons, certaines méthodes utilisent des appariements locaux (critère géométrique), alors que d'autres minimisent un critère global (critère iconique).

4.4.2.1 La méthode de Powell-Brent

C'est certainement la méthode d'optimisation globale la plus utilisée pour le recalage iconique, dans un contexte où l'information de dérivée est difficile à obtenir ou instable. Rappelons que l'utilisation de la méthode de Powell-Brent repose sur l'hypothèse de convexité du critère. On considère donc qu'il existe un seul minimum (minimum global) et que l'on peut approcher cette minimisation par un polynôme. Cette remarque est d'ailleurs valable pour toutes les méthodes d'optimisations déterministes (on peut citer entre autre la méthode du simplexe ou bien la descente de gradient). L'avantage majeur de cette approche est qu'elle ne nécessite pas de calculer le gradient du critère, ce qui d'ailleurs n'est pas toujours possible sur tout l'espace.

C'est une recherche multi-dimensionnelle (Powell) procédant par itérations unidimensionnelles (Brent) (Powell, 1964). Cette optimisation, dans le cadre des mesures de similarité, revient à minimiser notre critère par une succession de minimisations unidimensionnelles (directions conjuguées). Dans le cas de la recherche d'une transformation rigide, nous avons donc une optimisation multi-dimensionnelle à 6 dimensions (3 dimensions pour la translation et 3 dimensions pour la rotation). L'hypothèse de convexité, quelquefois très erronée, assure de trouver un minimum, mais il n'y a pas de preuve de convergence vers le minimum global. Nous reviendrons dans une autre partie sur cette hypothèse de convexité du critère.

4.4.2.2 Les estimateurs

Contrairement à la méthode de Powell-Brent, les estimateurs utilisent des ensembles d'appariements entre les images et sont fréquemment utilisés dans les approches géométriques, typiquement l'ICP. Pour présenter les estimateurs, nous allons tout d'abord mettre en place quelques notations et définir quelques notions. Dans la suite de cette présentation, la transformation T sera nommée *estimateur* et la méthode pour trouver T sera nommée *estimation*. Soit (m_i, m'_i) un couple de points tel que m_i est transformé en m'_i . Dans la suite de chapitre, nous appellerons un couple (m_i, m'_i) une *mesure*. Nous définissons ici deux notions fondamentales pour manipuler des estimateurs; il s'agit du *point de rupture* et de *l'efficacité* de l'estimation.

Définition 2 (point de rupture)

Soit un ensemble E contenant n mesures et un estimateur T de cet ensemble. Soit p_{max} , le nombre maximal de mesures de E dont on peut changer la valeur sans que la norme de T devienne arbitrairement grande. On définit le point de rupture par $P_{rupture}$ tel que :

$$P_{rupture} = \frac{p_{max}}{n} \quad (4.14)$$

Définition 3 (efficacité)

Considérons la variance minimale σ_{min}^2 , c'est-à-dire la variance correspondant au meilleur estimateur. Soit σ^2 la variance correspondant à l'estimateur T calculé. On définit l'efficacité par \mathcal{E} tel que :

$$\mathcal{E} = \frac{\sigma_{min}^2}{\sigma^2} \quad (4.15)$$

L'estimateur T est dit d'autant plus précis que \mathcal{E} est proche de 1.

• Moindres carrés (LS)

Une méthode couramment utilisée est la minimisation des résidus au sens des moindres carrés noté LS (Least Squares en anglais). Dans le cas des moindres carrés, la norme des résidus noté r_i est définie en norme euclidienne (eq. 4.16). L'estimateur T de n mesures est l'estimateur qui minimise le critère de l'eq. 4.17.

$$r_i = \|m'_i - T(m_i)\| \quad (4.16)$$

$$\hat{T} = \arg \min_T \sum_{i=1}^n r_i^2 \quad (4.17)$$

L'avantage de cet estimateur est l'existence d'une solution analytique, par la méthode SVD ou la méthode des quaternions (Pennec, 1996). Seulement, LS n'est pas un estimateur robuste car les résidus importants ont une forte influence sur l'estimateur. Ce problème est d'ailleurs commun à

toutes les méthodes d'optimisation faisant appel à une forme quadratique. De ce fait, l'estimateur LS est considéré comme très sensible aux valeurs aberrantes⁶ (Zhang et al., 1994). Remarquons que LS est le meilleur estimateur dans le cas d'une distribution Gaussienne (par définition, l'efficacité dépend de la distribution supposée pour les données).

Malgré ces problèmes, cet estimateur est le plus utilisé dans les algorithmes de mise en correspondance de primitives géométriques. En effet, en considérant que l'ensemble de ces primitives a été extrait correctement, l'erreur dans l'estimation de la transformation dépendra simplement de la qualité des appariements. De plus, dans le cas de l'ICP, la recherche des primitives est localisée dans un voisinage de celle-ci, ce qui évite des erreurs d'appariements trop grossières (*leverage point*) (Rousseeuw et Leroy, 1987, page 11). Cependant, même sans diverger complètement de la solution idéale, l'estimateur sera influencé par l'ensemble des appariements aberrants, même si cet ensemble n'est réduit qu'à un seul couple (point de rupture nul).

- **Moindres carrés médians (LMS)**

Afin de résoudre ce problème, une autre méthode d'estimation a été proposée à partir de l'équation (4.17), nommée LMS (Least Median Squares). Elle consiste à minimiser la médiane des résidus au carré. On cherche alors l'estimateur T qui minimise le critère suivant :

$$\hat{T} = \arg \min_T \text{med}_i r_i^2 \quad (4.18)$$

Contrairement à l'estimation LS, le LMS est robuste au sens où l'estimateur T est stable tant qu'il y a moins de 50% de valeurs aberrantes (soit un point de rupture de 0.5). Malheureusement, en dépit de sa robustesse, le LMS fournit un estimateur peu efficace car généralement biaisé et de forte variance. De plus, le calcul de la médiane est très coûteux.

- **Moindres carrés tamisés (LTS)**

L'estimateur LMS permet de résoudre le problème du point de rupture mais n'est pas assez efficace. Rousseeuw a proposé en 1983 une autre méthode d'estimation nommé LTS (Least Trimmed Squares), sorte de moindre carré itéré (Rousseeuw et Leroy, 1987). On cherche l'estimateur \mathcal{T} qui minimise le critère \mathcal{C} avec $r_{o(i)}^2 \leq r_{o(2)}^2 \leq \dots \leq r_{o(n)}^2$ les résidus ordonnés et h le nombre d'appariements utilisés pour l'estimation (eq. 4.19). h peut être représenté comme un ratio entre le nombre d'appariements initiaux et le nombre de faux positifs que l'on pense estimer. En introduisant la notion de distance de coupure c (voir les M-estimateurs, partie 4.4.2.3), on peut définir $h = \frac{c}{n}$.

$$\hat{T} = \arg \min_T \sum_{i=1}^h r_{o(i)}^2 \quad \text{avec } h = (1 - p_{rupture}) \cdot n \quad (4.19)$$

6. On trouve communément le terme anglais *outliers* pour désigner les points aberrants.

Cette estimation ressemble aux moindres carrés mais permet d'ignorer les résidus les plus forts pour une transformation donnée. Comme nous l'avons défini précédemment, c/n est l'ensemble des appariements que nous considérons corrects, mais doit représenter au moins 50% de l'ensemble initial. En règle générale, on peut considérer que h représentera la moitié des appariements, c'est-à-dire que nous nous plaçons dans le pire des cas où la moitié des appariements sont des faux positifs. Pour être rigoureux, nous devons prendre au minimum $(n + p + 1)/2$ appariements, où p représente le nombre d'appariements minimum pour estimer notre transformation. Nous avons par exemple 6 paramètres à estimer pour une transformation rigide 3D et il nous faut 3 appariements au minimum pour cela ($p = 3$). Dans ce cas, $n - h$ appariements sont ignorés pour le calcul de T mais seront néanmoins pris en compte à l'itération suivante (algorithme 2). L'efficacité du LTS est proche de 1 et demande moins de temps de calcul que le LMS (un simple tri au lieu du calcul complet d'une médiane à chaque itération).

Le problème de l'initialisation

Le point délicat dans cet algorithme est d'estimer le premier sous-ensemble représentant les appariements considérés comme corrects. Car même avec le LTS, nous n'avons pas de preuve de convergence vers un minimum global (nous sommes juste assurés d'atteindre un minimum local). Donc l'estimée initiale intervient dans la solution finale. Plusieurs solutions sont possibles pour estimer une solution initiale. Dans (Rousseeuw et Van Driessen, 1999), les auteurs démontrent que si les données contiennent des faux positifs sans *leverage point*, on peut tirer aléatoirement une sous-liste initiale de taille $(n + p + 1)/2$. Afin d'être plus robuste, la solution est de tirer aléatoirement p appariements et de vérifier si l'ensemble des points initiaux et finaux définissent un hyperplan unique. En d'autres termes, on construit une matrice des points initiaux et une autre des points finaux, et on vérifie que le rang⁷ de chacune est bien p . Si cela n'est pas le cas, on tire aléatoirement un nouvel appariement et on recalcule les rangs. On tire aléatoirement des points jusqu'à ce que leurs rangs soient bien p . On utilise alors cette sous-liste pour estimer T , puis on réitère cette opération de tirage aléatoire jusqu'à obtenir un ensemble significatif d'estimées initiales (le nombre d'estimées dépend du nombre d'appariements et de l'ordre de p). On peut alors déterminer une transformation initiale, c'est-à-dire celle minimisant la somme des $(n + p + 1)/2$ plus petits résidus. Le calcul du LTS peut alors démarrer (étape 3 dans l'algorithme 2). Rousseeuw propose d'autres extensions, mais nous préférons renvoyer le lecteur intéressé vers ses travaux.

• Moindres carrés repondérés (RLS)

Comme nous avons pu le constater au travers la présentation du LTS, cet estimateur est très robuste aux faux positifs. Seulement, il tend à fournir une transformation qui est moins précise qu'un estimateur LS sans présence d'appariements aberrants. La solution serait de raffiner le résultat en considérant tous les "bons" appariements. En effet, il arrive souvent que l'on surestime le nombre de

7. Il est aussi possible d'utiliser les valeurs propres de la matrice des quaternions unitaires.

Algorithme 2 (Moindres carrés tamisés)

Require: $T_{old} = \text{Id}$, $diff_{max} = \epsilon$

- 1: on extrait une sous-liste SL_0 de taille $(n + p + 1)/2$ de la liste L
 - 2: on estime T avec SL_0
 - 3: **while** ($diff(T_{old}, T) > diff_{max}$) **do**
 - 4: $T_{old} \leftarrow T$
 - 5: on ordonne les résidus de L
 - 6: on extrait SL avec les $(n + p + 1)/2$ plus petits résidus
 - 7: on estime T avec SL
 - 8: **end while**
 - 9: résultat = T
-

faux positifs en ne gardant que $(n + p + 1)/2$ appariements. Une méthode très intéressante présentée par Rousseeuw est le Moindres carrés repondérés (Reweighted Least Squares (RLS))(Rousseeuw et Leroy, 1987). Cet estimateur minimise le critère en utilisant tous les appariements qui semblent être proches de la solution finale du LTS (eq. 4.20).

$$\hat{T} = \arg \min_T \sum_{i=1}^n w_i r_i^2, \quad \text{où } w_i = \begin{cases} 1 & \text{si } r(i) \leq 3\hat{\sigma}, \\ 0 & \text{autrement,} \end{cases} \quad (4.20)$$

Dans l'équation 4.20, $\hat{\sigma}^2$ représente la variance non biaisée de l'estimateur. En considérant que les résidus suivent une loi Gaussienne, on peut définir $\hat{\sigma}$ par l'eq 4.21, où $g(x)$ représente une distribution Gaussienne de moyenne nulle et de variance unitaire. K représente le coefficient correctif à appliquer à la variance initiale de notre estimateur, α le $(\frac{1}{2} + \frac{c}{2n})^e$ quantile de $g(x)$ (voir la démonstration du calcul de K).

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{K}{h} \sum_{i=1}^h r_{o(i)}^2} \quad \text{avec } \frac{1}{K} \triangleq \int_{-\alpha}^{\alpha} x^2 g(x) dx \quad (4.21)$$

Démonstration (Calcul de K)

Par définition, le calcul de K dépend de α . On définit alors $f(\alpha) = \frac{1}{K}$ tel que :

$$f(\alpha) = \int_{-\alpha}^{\alpha} x^2 g(x) dx \quad \text{avec } g(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}}$$

La valeur de α peut être calculée par $g(x)$. En effet, dans notre cas, α et $-\alpha$ représentent les bornes du volume $\frac{c}{n}$ de $g(x)$ (figure 4.4). Par définition, α peut être considéré comme le k^e quantile de la Gaussienne, ce qui s'écrit :

$$k = \int_{-\infty}^{\alpha} g(x) dx$$

En découpant l'intégrale, on peut écrire :

$$k = \int_{-\infty}^{\alpha} g(x) dx = \int_{-\infty}^0 g(x) dx + \int_0^{\alpha} g(x) dx = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \int_{-\alpha}^{\alpha} g(x) dx = \frac{1}{2} + \frac{c}{2n}$$

Donc α est le $(\frac{1}{2} + \frac{c}{2n})^e$ quantile de $g(x)$.

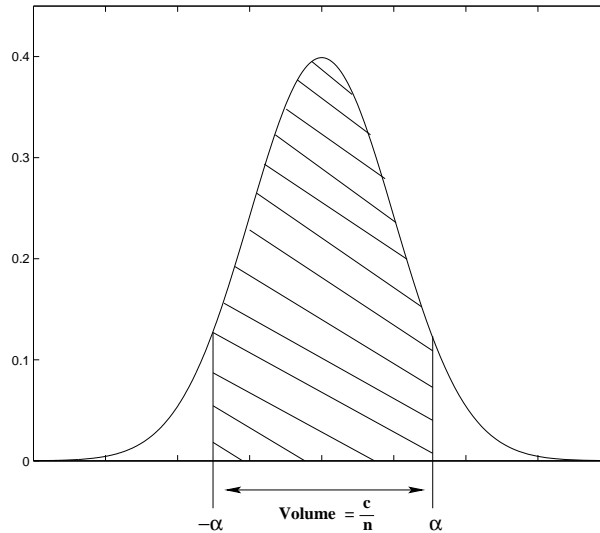


FIG. 4.4 – En considérant que les résidus ont une distribution Gaussienne, α et $-\alpha$ représentent les bornes du volume $\frac{c}{n}$.

D'après les hypothèse sur $g(x)$ et en utilisant la règle d'intégration par partie,

$$\begin{aligned} f(\alpha) &= - \left[\frac{x}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} \right]_{-\alpha}^{\alpha} + \int_{-\alpha}^{\alpha} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx \\ &= -\sqrt{\frac{2}{\pi}} \alpha e^{-\frac{\alpha^2}{2}} + \int_{-\alpha}^{\alpha} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx \end{aligned}$$

D'où,

$$f(\alpha) = \frac{c}{n} - \sqrt{\frac{2}{\pi}} \alpha e^{-\frac{\alpha^2}{2}} \quad \text{avec } \alpha \text{ le } \left(\frac{1}{2} + \frac{c}{2n} \right)^e \text{ quantile de } g(x)$$

Remarque : α peut être calculé grâce à une dichotomie en utilisant la fonction erf ou en utilisant des tables numériques.

- **Moindres carrés tamisés pondérés (LTSw)**

Afin de donner une importance différente à chaque couple de points (m_i, m'_i) , on peut attribuer à chacun un poids w_i calculé suivant une information *a priori* par exemple. La minimisation des résidus au sens des moindres carrés pondérés que l'on note LTSw (Least Squares weighted en anglais) est l'estimateur qui minimise le critère de l'eq. 4.22, avec r_i la norme euclidienne des résidus et n le nombre de mesures. Tout comme l'estimateur des moindres carrés, il existe une solution analytique, par la méthode SVD ou bien par la méthode des quaternions. Notons d'ailleurs que l'estimateur LS n'est rien d'autre qu'un cas particulier de l'estimateur LTSw, avec $w_i = 1$, quelque soit le couple de points (m_i, m'_i) . Donc, du point de vue algorithmique, il est aussi rapide de calculer un LTSw que de calculer un LS.

$$\hat{T} = \arg \min_T \sum_{i=1}^n w_i r_i^2 \quad (4.22)$$

On peut alors définir l'estimateur des moindres carrés tamisés que l'on note LTSw, qui minimise le critère suivant :

$$\hat{T} = \arg \min_T \sum_{i=1}^h w_i r_{o(i)}^2 \quad \text{avec } h = (1 - p_{rupture}) \cdot n \quad (4.23)$$

L'estimateur LTSw a les mêmes propriétés que l'estimateur LTS standard, cas particulier du LTSw. Cela met d'ailleurs en avant la modularité de ce type d'estimateur, puisque l'on pourrait par exemple utiliser un estimateur L_1 itéré et tamisé. Nous montrerons, au travers de la validation algorithmique présentée dans le Chapitre 6, que l'estimateur LTSw peut se révéler très pertinent si l'on choisi judicieusement les poids w_i .

4.4.2.3 Les M-estimateurs

Il existe une autre famille d'estimateurs robustes nommés les M-estimateurs, introduite par P. Huber en 1981 (Huber, 1981). Ils sont souvent utilisées, car considérés comme les plus précis. Dans la partie suivante, nous allons examiner quelques M-estimateurs⁸. Les M-estimateurs consistent à minimiser une certaine fonction ρ des résidus (eq. 4.24), ρ étant une fonction symétrique, positive, qui s'annule en zéro. Elle est choisie de manière à ce que les résidus importants aient peu d'influence sur l'estimateur. Cette influence est directement reliée à la dérivée de ρ (eq. 4.25).

$$\min_T \sum_{i=1}^n \rho(r_i) \quad (4.24)$$

$$\psi(x) = \frac{d\rho}{dx} \quad (4.25)$$

8. Le lecteur particulièrement intéressé par les M-estimateurs peut se référer à deux très bons papiers de Michael J. Black (Black et Rangarajan, 1996; Black et Anadan, 1996).

Cas de l'estimateur LS

L'estimateur des moindres carrés (LS) est en fait un M-estimateur particulier, défini par $\rho(x) = \frac{x^2}{2}$ et sa dérivée $\psi(x) = x$. Nous pouvons définir le rapport $\frac{\psi(x)}{x}$, qui est unitaire pour l'estimateur LS quand x tend vers l'infini. Nous utiliserons ce résultat afin de comparer la robustesse des M-estimateurs par rapport à l'estimateur classique LS, c'est-à-dire que nous étudions la limite de $\frac{\psi(x)}{x}$ quand x tend vers l'infini. Si $\frac{\psi(x)}{x}$ tend vers 0, notre estimateur est plus robuste aux points aberrants que LS. Si cette limite est l'infini, alors il est moins robuste et si c'est une constante non nulle, l'estimateur est équivalent au LS.

Différents M-estimateurs

Les tableaux 4.1 et 4.2 décrivent les différentes fonctions classiques proposées dans la littérature pour $\rho(x)$ ainsi que leurs dérivées. Suivant le M-estimateur, les points aberrants peuvent avoir une influence proportionnelle (LS), constante (Huber) ou nulle (Cauchy, Tukey, Hampel). Suivant le cas, chacune de ces possibilités peut se révéler intéressante. La difficulté des M-estimateurs provient du choix judicieux des différentes constantes permettant de régler les distances de coupures. C'est ce point qui les rend différents des estimateurs tels que le LMS ou le LTS. Si ces paramètres sont mal estimés, on peut se retrouver dans le cas d'un LS (distance de coupure très grande) ou bien contraindre fortement l'estimation (distance de coupure trop petite).

• Les estimateurs au sens de la norme L_α

L'estimation LS est un cas particulier des estimateurs au sens de la norme L_α avec $\alpha = 2$. Nous sommes dans les hypothèses des M-estimateurs, puisque quelle que soit la valeur de α , ρ est une fonction symétrique, positive et nulle en zéro. Nous pouvons étudier les estimateurs au sens de la norme L_α de la même manière que les M-estimateurs. Nous minimisons en effet une certaine fonction des résidus définie par l'équation 4.26.

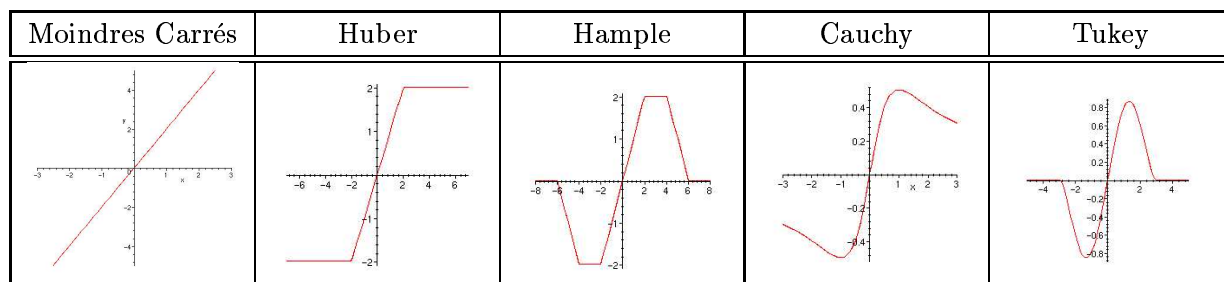
$$\min_T \sum_{i=1}^n \rho(r_i) \quad \text{avec} \quad \rho(r_i) = |r_i|^\alpha \quad (4.26)$$

$$\psi(x) = \frac{d\rho}{dx} = \alpha \cdot \text{sgn}(x) \cdot |x|^{\alpha-1} \quad (4.27)$$

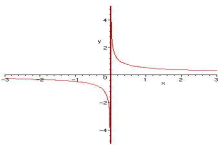
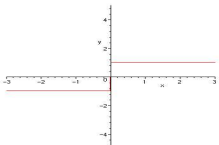
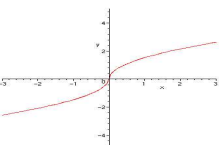
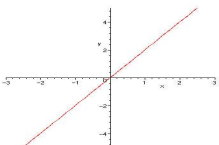
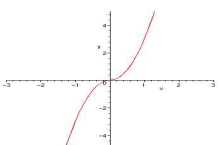
Nous pouvons diviser les différents types de norme L_α ainsi que l'étude de sa dérivée ψ (voir eq. 4.27), suivant la valeur de α (voir la tableau 4.3). Il est intéressant de remarquer que le M-estimateur de type Huber est une «combinaison» de deux estimateurs au sens de la norme L_α , avec $\alpha = 2$ pour $|x| < c$ et $\alpha = 1$ pour $|x| > c$. De même, on peut construire un estimateur de type Hampel en combinant trois estimateurs au sens de la norme L_α , avec $\alpha = 2$ pour $|x| < a$, $\alpha = 1$ pour $a \leq |x| < b$ et $\alpha < 1$ pour $b \leq |x| < c$.

	$\rho(x)$	$\psi(x)$	$\lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{\psi(x)}{x}$
Moindres Carrés	$\frac{x^2}{2}$	x	1
Huber	$\frac{x^2}{2}$ si $ x \leq c$ $c(x - \frac{c}{2})$ si $ x > c$	x $c.sgn(x)$	0
Hample	$\frac{x^2}{2}$ si $ x < a$ $a \cdot x $ si $a \leq x < b$ $\frac{a}{c-b}(c x - \frac{x^2}{2})$ si $b \leq x \leq c$ c si $ x > c$	x $a.sgn(x)$ $\frac{a}{c-b}.sgn(x)(c - x)$ 0	0
Cauchy	$\frac{c^2}{2} \ln(1 + (\frac{x}{c})^2)$	$\frac{x}{1+(\frac{x}{c})^2}$	0
Tukey	$\frac{c^2}{6} (1 - (\frac{x}{c})^2)^3$ si $ x \leq c$ $\frac{c^2}{6}$ si $ x > c$	$x(1 - (\frac{x}{c})^2)^2$ 0	0
Geman-Mc Clure	$\frac{x^2}{1+x^2}$	$\frac{x}{(1+x^2)^2}$	0

TAB. 4.1 – Présentation de différents M-estimateurs avec leur fonction dérivée.



TAB. 4.2 – Présentation du graphe de $\psi(x)$ de différents M-estimateurs.

$\rho(x)$	$\psi(0)$	$\lim_{x \rightarrow +\infty} \psi(x)$	$\lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{\psi(x)}{x}$	comportement de $\psi(x)$
$ x ^\alpha, \alpha \in]0,1[$	non définie	0	0	
$ x $	non définie	1	0	
$ x ^\alpha, \alpha \in]1,2[$	0	$+\infty$	0	
$ x ^2$	0	$+\infty$	2	
$ x ^\alpha, \alpha > 2$	0	$+\infty$	$+\infty$	

TAB. 4.3 – Valeur de ρ et de ψ suivant la valeur de α .

4.5 Le besoin d'un algorithme hybride

Afin de mettre en évidence l'intérêt de chacune des méthodes et montrer comment il est possible d'utiliser leurs avantages respectifs dans un algorithme de recalage, nous présentons en figure 4.5 le schéma standard des deux types d'approches.

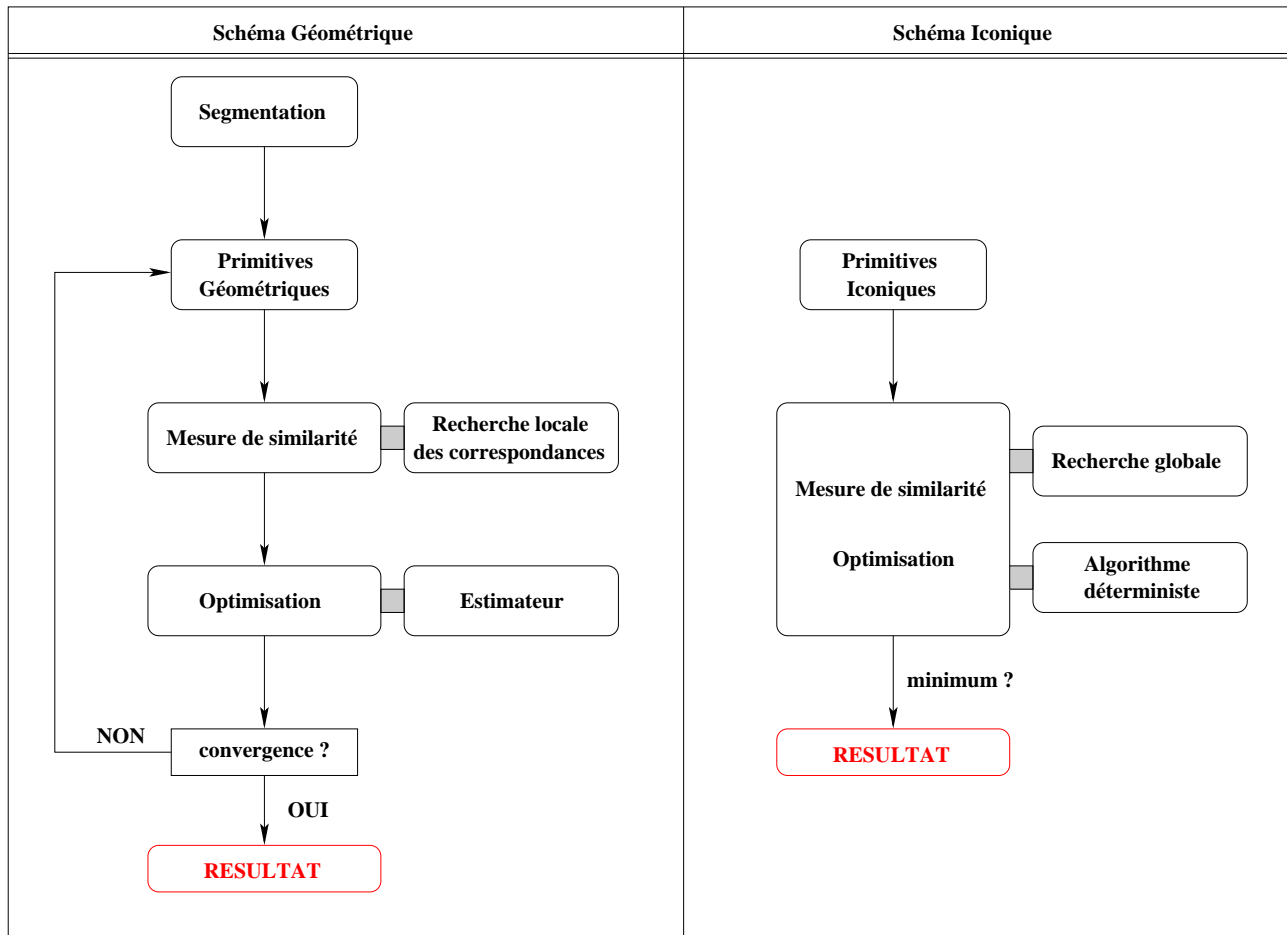


FIG. 4.5 – À gauche : présentation schématique d'un recalage basé sur des primitives géométriques; à droite : présentation schématique d'un recalage basé sur des primitives iconiques.

Dans le cadre du recalage de coupes histologiques, aucun des deux schémas classiques de mise en correspondance ne nous semble approprié. En effet, du point de vue des méthodes géométriques, le nombre important d'artefacts présents dans les photographies des coupes histologiques empêche une segmentation automatique satisfaisante. Nous aurons donc beaucoup de difficultés à extraire des primitives géométriques consistantes. Du point de vue des méthodes iconiques, nous n'avons pas l'assurance qu'il existe une relation globale entre les intensités de deux coupes successives. En effet, deux coupes successives ne représentent pas la même réalité anatomique, donc elles présentent naturellement certaines différences, auxquelles s'ajoutent les distorsions dues à l'acquisition. Nous sommes donc amenés à penser différemment, puisque nous ne pouvons pas utiliser directement une

des deux configurations présentée en figure 4.5.

Malgré l'inexistence d'une relation globale entre les intensités, nous avons une cohérence spatiale sur nos données (cohérence anatomique), sur une partie non négligeable des images. De ce fait, il peut exister pour certaines zones des images (zones sans artefacts) des relations entre les intensités de deux coupes successives. La force du recalage géométrique est la possibilité de rechercher localement la correspondance. Vis-à-vis du problème de l'histologie, cela paraît une très bonne approche, puisque l'on peut avoir des distorsions locales qui déplacent nos primitives, tout en ayant une cohérence globale due à la fixation (Ch. 1, partie 1.2.1.1). Nous aimerions donc pouvoir associer localement nos primitives afin de prendre en compte les distorsions locales.

Ce choix nous amène à considérer une approche locale de primitives (stratégie géométrique). Cependant, comme nous l'avons précisé dans la partie 4.2.1, l'utilisation d'une approche géométrique nécessite l'extraction de primitives. Celles-ci sont calculées en prenant en compte le contexte local, puis l'image initiale ainsi que ce contexte sont oubliés pour le recalage proprement dit. Notre idée sera donc d'utiliser localement une mesure iconique pour pallier à l'extraction des primitives (stratégie iconique) et prendre en compte ce contexte (stratégie géométrique). Cette mesure sera calculée en utilisant un voisinage autour d'un point de l'image. Nous utiliserons donc des primitives iconiques régionales au lieu de primitives iconiques ponctuelles. De cette manière, nous relâcherons l'hypothèse de relation globale des mesures iconiques pour se placer dans un cadre moins contraignant de relation locale. Notre stratégie est très proche de l'ICP, en recherchant localement des appariements de "primitives régions". Une fois ces primitives mises en correspondances, nous nous retrouvons dans le cadre d'un schéma classique de recalage géométrique *appariement-estimation*. Nous serons donc amenés à utiliser un estimateur plutôt qu'une optimisation déterministe d'un critère global.

Dans le chapitre suivant, nous détaillerons nos différents choix, notamment celui de la stratégie d'appariement, la mesure de similarité adaptée, ainsi que l'estimateur. Nous montrerons comment ces différentes parties s'intègrent dans un schéma itératif multi-échelle. De part sa configuration, nous pouvons considérer que cet algorithme est un modèle hybride, utilisant les avantages des méthodes géométriques et iconiques.

Chapitre 5

Un algorithme robuste de recalage

Ce chapitre présente notre principale contribution, à savoir l'utilisation du concept de primitives iconiques régionales pour le recalage d'images, ainsi que l'utilisation d'estimateurs robustes dans

un schéma multi-échelle. Nous montrerons de plus comment ce type d'approche peut être utilisée simplement en recalage d'images par une méthodologie similaire à l'ICP.

5.1 Introduction

Afin de pallier les différents problèmes énoncés dans les précédents chapitres, nous sommes amenés à développer un nouvel algorithme permettant de recalculer de manière fiable les coupes histologiques. Notre algorithme sera fondé sur l'appariement de primitives iconiques régionales permettant de prendre en compte le contexte local dans la mesure. Cela permettra d'utiliser des mesures iconiques tout en relâchant l'hypothèse de relation globale entre les images. Comme dans un schéma géométrique, nous apparierons localement nos primitives, et estimerons globalement une transformation. Cette approche sera intégrée dans un schéma multi-échelle afin de faire évoluer la taille de nos primitives régionales de manière proportionnelle au déplacement recherché.

Dans les différentes parties de ce chapitre, nous nous intéresserons à détailler les étapes de notre algorithme. Nous ferons tout d'abord un bref parallèle entre notre approche et les techniques bien connues d'estimation de mouvement utilisées en compression d'images. Cela nous permettra de présenter le schéma général de notre algorithme inspiré de ces techniques. Nous nous pencherons alors sur les mesures de similarité utilisables localement et nous montrerons comment il est possible d'estimer de manière robuste une transformation globale à partir d'un ensemble d'appariement locaux, que nous noterons dorénavant *champ de vecteurs*. Puis, nous effectuerons une première validation de notre méthode au travers de trois études déjà publiées dans des conférences internationales.

5.2 Estimation de mouvement et appariement de régions

La plus populaire et la plus robuste des techniques d'estimation de mouvement est l'appariement de régions, noté *Block Matching* par les anglophones (Jain, 1981; Ghanbari, 1990; Boyce, 1992; Zaccarin et Liu, 1992). L'idée basique dans cette méthode est de considérer qu'un ensemble de pixels contenus dans une petite région a un mouvement local que l'on peut assimiler à une translation. C'est cette technique qui est utilisée en compression vidéo afin de transmettre une information par satellite par exemple, tout en gardant une très bonne qualité d'image. Ces techniques sont au cœur de tous les formats vidéos actuels, plus connues sous le nom de MPEG¹. L'intérêt de la compression vidéo est de pouvoir transmettre un signal standard utilisant un débit de l'ordre de 270 Mbits par secondes, sur un canal satellite qui accepte autour de 38 Mbits par secondes. Le principe du MPEG est simplement de ne jamais transmettre un élément d'image déjà transmis, on utilise pour cela la redondance temporelle. Un élément commun à plusieurs images consécutives n'est transmis qu'avec la première image. C'est-à-dire que pour les autres images on ne transporte que sa position. C'est le cas d'un plan fixe où l'on voit par exemple une voiture qui va de gauche à droite. On transmet une fois le décor et la voiture, et pour les images suivantes on indique juste la position de la voiture. Il faut donc être capable de comparer des sous-parties des images afin de savoir ce qui est fixe et ce qui est en mouvement, c'est ce que l'on appelle l'estimation de mouvement.

1. MPEG, "Moving Pictures Experts Group", est le nom d'un comité créé en 1988 afin de mettre en place une norme pour la compression vidéo sur compact-disc.

Considérons un ensemble d’images consécutives d’un film. L’image n de ce film est découpée en un ensemble de régions (ou blocs) de même taille $N \times N$. Tous ces blocs sont considérés indépendants et un vecteur de mouvement est attribué à chacun. Le vecteur de mouvement est déterminé en comparant un bloc de l’image n à un ensemble de blocs dans l’image $n - 1$, défini autour de la position du bloc initial de l’image n . La méthode de comparaison des blocs est souvent très simple, comme par exemple la différence des pixels au carré ou en valeur absolu. En effet, nous sommes dans des hypothèses très fortes d’images quasiment identiques, avec des variations de luminance très faibles entre deux images successives.

Ce chapitre présente donc notre principale contribution, à savoir l’utilisation du concept de *block matching* pour le recalage d’images. D’abord, nous étendons la mise en correspondance de blocs à des cas plus généraux que ceux listés ci-dessus, en utilisant des mesures de similarité qui peuvent être plus complexes que la simple somme de différences d’intensités. Ensuite, nous ne cherchons pas à estimer un mouvement, mais nous interprétons les blocs appariés comme des primitives appariées, et nous pouvons, de ce fait, retrouver simplement une méthodologie similaire à l’ICP.

5.3 Description algorithmique

Soient deux images 2D (par exemple deux coupes histologiques consécutives) que nous noterons I et J . En reprenant les notations présentées dans le chapitre précédent, nous considérons I comme l’image source et J comme l’image cible. Nous désirons donc recalquer l’image I sur l’image J . Le principe de notre méthode de recalage est donc de calculer un champ de déplacement, ou champ de vecteurs, entre l’image source et l’image cible par une stratégie d’appariement de régions, afin d’estimer une transformation paramétrique (rigide ou affine par exemple) T , initialisée à l’identité. Nous utilisons pour cela une approche itérative, c’est-à-dire que nous approchons pas à pas la transformation. A chaque itération, nous calculons un champ de vecteurs qui nous permet d’estimer une transformation S . Puis nous mettons à jour la transformation totale T en composant S à T , c’est-à-dire $T \leftarrow S \circ T$. Nous avons donc à chaque itération deux tâches distinctes, le calcul du champ de vecteurs et le calcul de la transformation paramétrique.

5.3.1 L’étape d’appariement de régions

Considérons deux images 2D de même taille $X \times Y$ que nous désirons mettre en correspondance, nous noterons (x,y) les positions sur la grille de voxels des images. Pour cela nous découpons notre image source en un ensemble de sous-images que nous appellerons blocs. Ces blocs seront notés \mathcal{B} dans l’image source I et \mathcal{B}' dans l’image cible J , de taille identique $N = (N_x, N_y)$. La taille du bloc peut être différente suivant les axes afin de prendre en compte l’anisotropie des images et ainsi de ne pas influencer une direction plutôt qu’une autre. Nous recherchons alors les meilleurs correspondants dans l’image cible d’un ensemble de blocs \mathcal{B} de l’image source, pour un critère de similarité donné. Chaque couple de blocs sera stocké par la position de son centre du fait du mouvement recherché du bloc (mouvement translationnel). Signalons de plus que le point du centre est celui pour qui la

relation locale entre les blocs est statistiquement la plus juste. C'est cet ensemble de couples de points qui définira un champ de vecteurs entre nos deux images.

Nous allons maintenant introduire les différentes notions et notations qui nous permettent de décrire notre méthode. Puis, nous reviendrons sur les paramètres afin d'en discuter les choix.

Voisinage de recherche

Le principe de notre algorithme est de mettre en correspondance un bloc de l'image source avec un bloc de l'image cible. Nous pouvons effectuer cette recherche sur toute l'image ou bien sur une zone autour de la position du bloc de l'image source. Nous introduisons donc le paramètre Ω représentant le "rayon"² du voisinage de recherche de taille $\Omega = (2\Omega_x, 2\Omega_y)$. Pour un bloc \mathcal{B} de I , nous recherchons donc dans un voisinage Ω de J , le meilleur correspondant \mathcal{B}' .

Densité du champ de vecteurs

Lors de notre phase d'appariement, nous pouvons calculer, si nous le désirons, un champ dense ou un champ épars. Un champ dense est un champ pour lequel nous avons un vecteur par pixel, alors qu'un champ épars est un champ pour lequel nous ne possédons qu'une information pour certaines positions dans l'image. Sans connaissances *a priori* sur la distribution de l'information dans les images, nous devons considérer un découpage uniforme de I , c'est-à-dire que dans le cas du calcul d'un champ épars, nous aurons une distance constante entre nos vecteurs. Nous pouvons par exemple désirer calculer un vecteur tous les 10 pixels dans notre image. L'avantage est évidemment de réduire le temps de calcul.

Cela nous amène à introduire un nouveau paramètre $\Delta = (\Delta_x, \Delta_y)$, représentant le pas entre deux blocs consécutifs de l'image source. Comme pour Ω , Δ peut bien sûr être anisotrope suivant les axes. Δ représente alors la *densité* du champ de vecteurs. Nous remarquerons que si Δ est inférieur à N , nous aurons un recouvrement entre les blocs. De plus, on retrouve un champ dense en fixant $\Delta = 1$.

Résolution du champ de vecteurs

Dans une stratégie classique d'appariement de régions, nous sommes amenés à effectuer une recherche exhaustive dans ce voisinage. C'est-à-dire que nous explorons toutes les positions en coordonnées entières dans Ω . En faisant l'hypothèse que, dans un voisinage donné, le critère C que nous optimisons est convexe, alors nous pouvons effectuer une recherche quasi-exhaustive. En effet, en utilisant cette propriété de convexité, nous pouvons par exemple explorer une position sur deux, et considérer que la solution trouvée représente la position la plus proche de la solution réelle (recherche exhaustive). Nous introduisons donc un nouveau paramètre que nous noterons

2. Nous utilisons abusivement le terme rayon car notre voisinage est en fait rectangulaire. Dans le reste de ce mémoire, on utilisera Ω pour définir le voisinage.

$\Sigma = (\Sigma_x, \Sigma_y)$, représentant la *résolution* du champ de vecteurs. Là encore, choisir $\Sigma > 1$ permet de réduire les temps de calcul.

Algorithme d'appariement de régions

En utilisant l'ensemble de ces notations, nous pouvons définir l'algorithme d'appariement de régions (algorithme 3 et figure 5.1). L'algorithme 3 est lui-même intégré dans un schéma que nous qualifierons de multi-échelle. Ce schéma multi-échelle fait évoluer la taille des blocs afin de pouvoir capturer des déplacements de plus en plus précis. Nous reviendrons sur ce schéma dans la section 5.3.4, après avoir présenté l'estimation d'une transformation (rigide ou affine) à l'aide du champ de vecteurs.

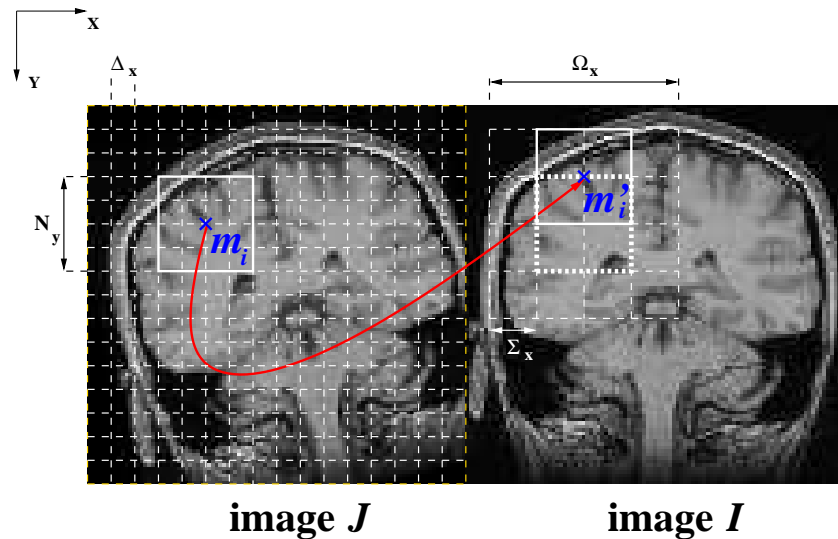


FIG. 5.1 – Illustration de l'appariement de régions sur une coupe IRM. Pour une direction donnée, N est la taille du bloc, Ω est la taille de la zone de recherche; Σ est la résolution du champ de vecteurs, Δ est la densité du champ de vecteurs. Sur notre figure, le centre du bloc \mathcal{B} est noté m_i et celui du bloc \mathcal{B}' est noté m'_i .

5.3.2 Estimation de la transformation

L'étape d'appariement de régions fournit un champ de vecteurs, c'est-à-dire une liste de correspondances (m_i, m'_i) (voir la partie 4.4.2.2, Ch. 4). Nous cherchons donc à expliquer cette liste d'appariements par une simple transformation paramétrique. Dans le cas des coupes histologiques par exemple, nous recherchons une transformation rigide de rotation \mathbf{R} et de translation \mathbf{t} . Nous pourrions également calculer une transformation affine. Comme nous disposons des appariements, il est facile d'estimer cette transformation globale au sens des moindres carrés (quaternions, SVD). Toutefois la présence théoriquement éventuelle (et pratiquement toujours vérifiée) de mauvais appariements nous a conduit naturellement à nous intéresser aux estimateurs robustes.

Algorithme 3 (Appariement de régions)

Require: deux images de même tailles $X \times Y$

une liste L vide pour stocker le champ de vecteurs

```
1: for ( $x = 0; x \leq X - N_x; x = x + \Delta_x$ ) do
2:   for ( $y = 0; y \leq Y - N_y; y = y + \Delta_y$ ) do
3:     On considère le bloc  $\mathcal{B}_{xy}$  de  $I$  : on cherche son meilleur correspondant
4:     for ( $k = x - \Omega_x; k \leq x + \Omega_x; k = k + \Sigma_x$ ) do
5:       for ( $l = y - \Omega_y; l \leq y + \Omega_y; l = l + \Sigma_y$ ) do
6:         On calcule la mesure de similarité  $\mathbf{C}_{xy}^{kl}$  entre  $\mathcal{B}_{xy}$  et  $\mathcal{B}'_{kl}$  un bloc de  $J$ 
7:       end for
8:     end for
9:      $(k_{res}, l_{res}) = \arg \max_{k,l} \mathbf{C}_{xy}^{kl}$ 
10:    On garde l'appariement trouvé :  $\left[ \left( x + \frac{N_x}{2}, y + \frac{N_y}{2} \right), \left( k_{res} + \frac{N_x}{2}, l_{res} + \frac{N_y}{2} \right) \right]$ 
11:    et on le stocke donc la liste  $L$ 
12:  end for
13: end for
```

L'estimateur des moindres carrés (LS) est très efficace (voir la définition 3, Ch. 4). De plus il possède une solution analytique qui rend son calcul très rapide. Seulement, comme nous l'avons précisé dans le chapitre précédent, l'estimateur des moindres carrés a un point de rupture nul, puisque un seul faux positif peut nous écarter de la solution idéale. Cette divergence provient notamment de la norme quadratique de l'estimateur (norme L_2). Le fait d'avoir des mesures aberrantes nécessite d'avoir un estimateur avec un point de rupture important, tout en restant efficace (voir la définition 2, Ch. 4). L'estimateur des moindres carrés, cas particulier des M-estimateurs, peut être modifié en jouant sur deux paramètres, la fonction des résidus ρ et la norme des résidus, comme présentée dans l'équation 5.1 (voir la section 4.4.2.3 pour plus de précisions). On remarque que en choisissant $\rho(x) = x^2$ et $r_i = \|m'_i - \mathbf{R}m_i - \mathbf{t}\|$, on obtient bien le LS (fonction quadratique pour ρ et norme euclidienne pour les résidus).

$$(\hat{R}, \hat{t}) = \arg \min_{R, t} \sum_i \rho(r_i) \quad (5.1)$$

Nous désirons réduire l'influence des faux positifs en choisissant une fonction ρ ayant une croissance plus lente qu'une croissance quadratique. On sépare naturellement les M-estimateurs suivant la convexité de la fonction ρ . Afin de changer le point de rupture de notre estimateur, on utilisera une fonction ρ avec une croissance plus lente mais toujours convexe, afin d'assurer l'unicité de la solution garantie seulement pour les fonctions ρ convexes (Meer et al., 1991).

Choix de la fonction ρ

Nous nous intéressons donc à une fonction ρ plus robuste mais convexe. En se reportant aux estimateurs de norme L_α (partie 4.4.2.3, Ch. 4), nous avons choisi $\rho(x) = |x|$. Dans ce cas, nous sommes assurés d'augmenter notre point de rupture dans le cas où nous n'avons pas de *leverage points*, c'est-à-dire d'erreurs trop grossières (Rousseeuw et Leroy, 1987, page 11). En effet, si Ω n'est pas très grand, nous sommes assurés de ne pas avoir de larges erreurs, puisque la norme des vecteurs est bornée par la taille du voisinage Ω . Nous reviendrons sur ce point en détail lors de l'analyse des paramètres de l'algorithme.

Seulement, à la différence du LS , cet estimateur n'a pas de solution directe. De plus, la fonction ρ n'est pas dérivable au voisinage de zéro, ce qui empêche l'utilisation d'une descente de gradient pour la méthode d'optimisation. Pour appliquer cet estimateur, nous devons utiliser une optimisation déterministe comme la méthode de Powell-Brent³. Nous noterons que nous aurions pu utiliser d'autres estimateurs tel que l'estimateur de Huber, théoriquement plus efficace que l'estimateur L_1 . Mais l'avantage principal de l'estimateur L_1 est qu'il ne nécessite pas de régler un paramètre d'échelle, souvent affiné manuellement et très dépendant des données à traiter. Nous aurions aussi pu utiliser la médiane, mais les temps de calcul de cet estimateur sont quelques peu prohibitifs.

Choix de la norme des résidus

Nous avons modifié la fonction ρ des résidus afin de rendre plus robuste notre estimateur, mais nous pouvons aussi jouer sur la norme des résidus afin d'augmenter son efficacité.

Nous avons constaté une nette amélioration de l'efficacité en utilisant la distance de Manhattan, c'est-à-dire $r_i = |r_{i,1}| + |r_{i,2}|$, où $(r_{i,1}, r_{i,2})$ sont les composantes de r_i dans le système de coordonnées de l'image cible⁴. Cela paraît surprenant, puisque choisir une norme particulière rend le résultat dépendant d'un système de coordonnées spécifiques. D'un autre point de vue, notre méthode d'appariement de régions est elle-même dépendante d'une norme particulière, puisque le déplacement lors de la recherche se fait sur une grille régulière de pixels, donc respecte une distance de Manhattan (figure 5.2). On peut supposer que cette norme est la plus naturelle vis-à-vis de notre recherche. Notre estimateur est donc solution de l'équation suivante :

$$(\hat{R}, \hat{t}) = \arg \min_{R, t} \sum_i |r_i| \quad \text{avec } r_i = |r_{k,1}| + |r_{k,2}| \quad (5.2)$$

On peut remarquer que $|r_i| = ||r_{k,1}| + |r_{k,2}|| = |r_{k,1}| + |r_{k,2}|$, ce qui implique que l'équation 5.2 peut être simplifiée (eq. 5.3). En considérant cet estimateur comme une extension de l'estimateur L_1 , nous avons appelé notre estimateur L_1^* .

$$(\hat{R}, \hat{t}) = \arg \min_{R, t} \sum_i r_i \quad \text{avec } r_i = |r_{k,1}| + |r_{k,2}| \quad (5.3)$$

3. Le lecteur trouvera une mise en œuvre de cette méthode dans Numerical Recipes (Press et al., 1992).

4. Cet estimateur est présenté en deux dimensions mais peut bien sûr s'étendre au cas 3D.

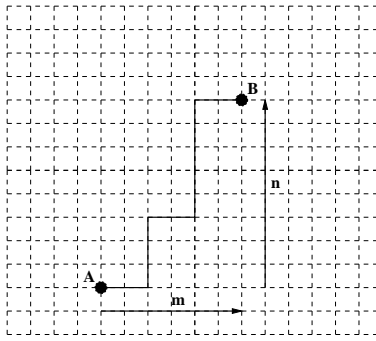


FIG. 5.2 – Représentation de la distance de Manhattan. $|m| + |n|$ est la longueur minimale sur la grille régulière, pour aller du point A au point B. Cela définit la distance de Manhattan sur la grille entre A et B : $d_{grille}(A,B) = |m| + |n|$.

Comparaison de notre estimateur L_1^* avec le LS

Afin d'estimer la robustesse de notre estimateur, nous l'avons comparé aux résultats obtenus avec l'estimateur LS . Pour cela, nous avons créé deux champs de vecteurs artificiels que nous avons volontairement entachés d'erreurs. De cette manière nous simulons les champs de vecteurs que nous supposons obtenir dans un cas réel de recalage de coupes histologiques. Afin de rester cohérent, nous avons ajouté plus de faux positifs sur les bords afin de simuler l'effet d'un fond homogène, qui rend la mesure localement incorrecte. Le premier champ de vecteurs correspond à une translation pure (figure 5.3 en haut), alors que le deuxième champ de vecteurs représente une transformation rigide (rotation + translation) (figure 5.4 en haut). Nous pouvons observer sur ces mêmes figures les résultats obtenus avec le LS et l'estimateur L_1^* . Dans les deux cas, l'estimateur L_1^* donne le résultat escompté. Du point de vue temps de calcul, l'estimation L_1^* par la méthode de Powell-Brent demande plus de temps que celle d'un LS (moins d'une seconde pour un LS et de l'ordre de quelques secondes pour notre estimateur). D'ailleurs, du point de vue complexité, nous devons utiliser un autre estimateur pour un calcul 3D, où le nombre de paramètres à estimer ainsi que le nombre de voxels sera bien plus important. De plus, malgré le très bon point de rupture de cet estimateur et l'efficacité sensiblement meilleure que l'estimateur L_1 standard, celle-ci n'en est pas pour cela excellente. C'est pourquoi il faudra réfléchir à utiliser un estimateur ayant une efficacité plus grande, avec si cela est possible, un temps de calcul moins important (partie 5.5).

5.3.3 Réglage des différents paramètres

Suivant les valeurs attribuées aux différents paramètres N (taille du bloc), Ω (voisinage de recherche), Δ (densité du champ) et Σ (résolution du champ), nous estimerons un champ de vecteurs différent. Il convient donc de s'intéresser au réglage de ces différents paramètres.

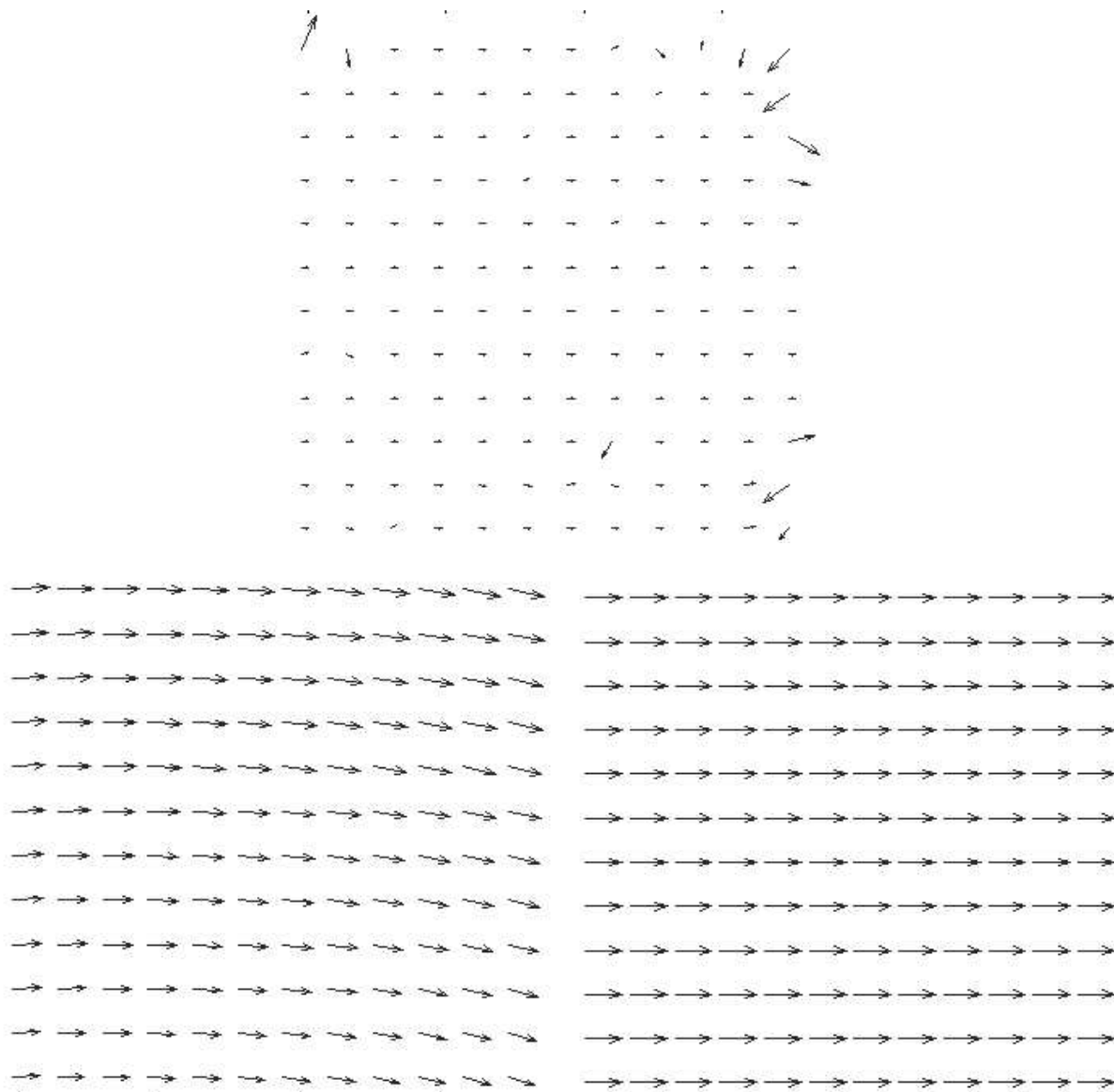


FIG. 5.3 – *En haut : champ de vecteurs de type translation pure. Nous avons volontairement entaché de faux positifs le champ afin de simuler un cas réel; en bas à gauche : résultat de l'estimateur LS; en bas à droite : résultat de l'estimateur L_1^* . On remarque nettement que les faux positifs ont perturbé le résultat du LS et introduit une rotation non nulle. L'estimateur L_1^* donne quant à lui le résultat escompté. La différence d'amplitude des vecteurs entre le champ initial et final provient de la normalisation des vecteurs, les faux positifs étant en moyenne d'amplitude très supérieure aux bons appariements.*

Réglage de Ω

Nous remarquons que l'amplitude maximale du déplacement dépend directement de la taille du voisinage. En effet, quelle que soit la taille du bloc, nous utilisons toujours le centre de celui-ci

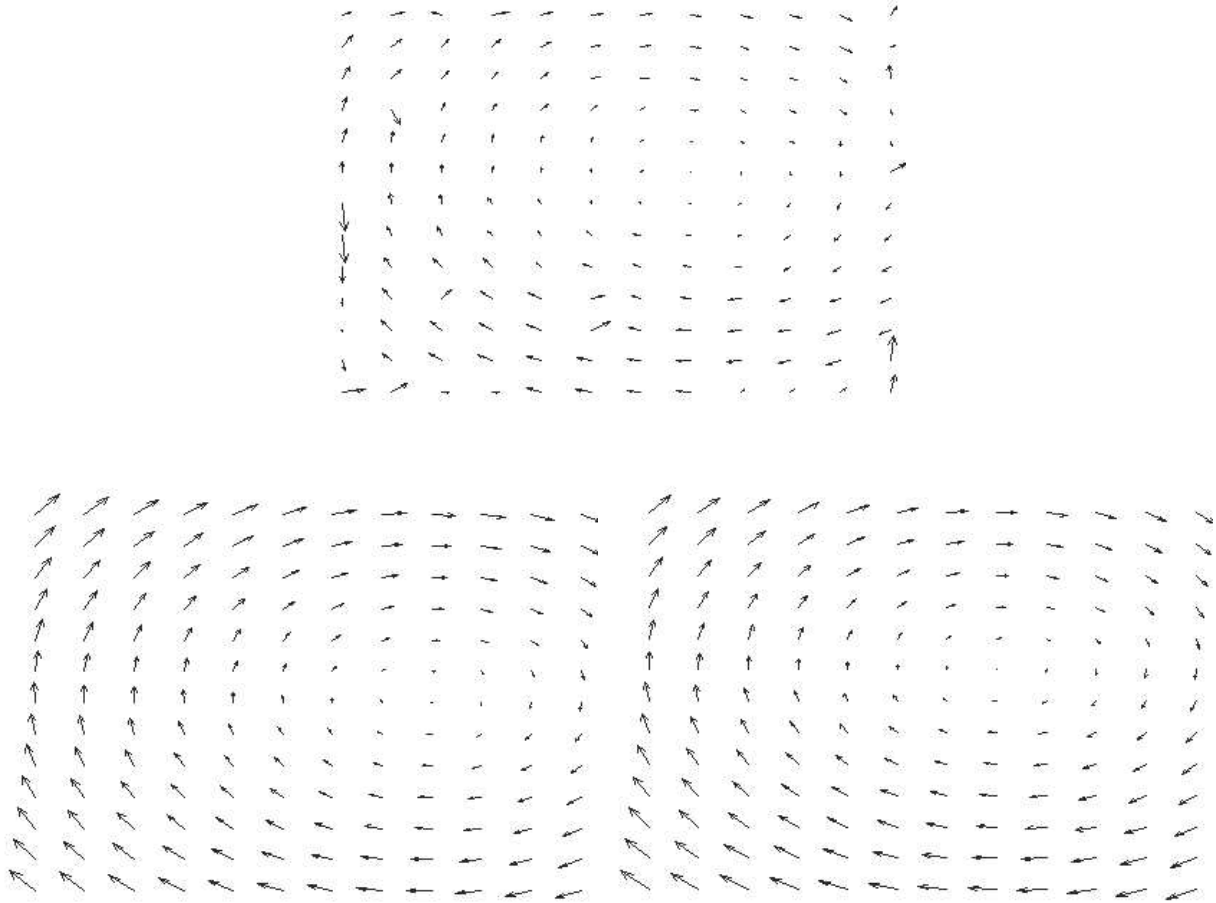


FIG. 5.4 – *En haut: champ de vecteurs de type transformation rigide: rotation et translation. Nous avons volontairement entaché de faux positifs le champ afin de simuler un cas réel; en bas à gauche: résultat de l'estimateur LS; en bas à droite: résultat de l'estimateur L_1^* . Le manque de robustesse du LS se caractérise cette fois par un décalage du centre de rotation. L'estimateur L_1^* donne quant à lui le résultat escompté. La différence d'amplitude des vecteurs entre le champ initial et final provient de la normalisation des vecteurs, les faux positifs étant en moyenne d'amplitude très supérieure aux bons appariements.*

pour définir le vecteur, donc l'amplitude du vecteur n'est pas reliée à la taille du bloc. Cependant, si on recherche un appariement très éloigné de la position d'origine, nous ne sommes pas assurés de préserver l'hypothèse de convexité locale. Pour cela, nous devons donc rester assez proche de la position initiale du bloc afin de ne pas avoir un paysage d'énergie trop irrégulier, avec de nombreux minima locaux. Un moyen simple est de limiter le voisinage de recherche en fonction de la taille du bloc. De cette manière, nos mesures statistiques varieront lentement et nous resterons dans nos hypothèses de convexité locale. De plus, dans le cadre de l'estimation de notre transformation, le fait de limiter le voisinage limite l'amplitude du vecteur et donc limite l'amplitude des erreurs. Ce

point qui peut sembler sans grand intérêt est primordial dans le cadre des estimateurs robustes. En effet, cela nous assure de pouvoir utiliser des estimateurs reconnus robustes à condition qu'il n'y ait pas de *leverage point*. C'est d'ailleurs cette propriété qui rend notre estimateur L_1^* robuste. En résumé, nous considérerons donc un voisinage de la taille du bloc, soit $\Omega = N$. L'amplitude maximale d'un vecteur sera alors de $\sqrt{2}\Omega$ en 2D et $\sqrt{3}\Omega$ en 3D.

Réglage de Δ et Σ

Si nous n'avions pas de limite de temps, nous pourrions très bien utiliser une densité et une résolution très faible avec une grande taille de bloc. De cette manière, nous devrions être à même de trouver tous les mouvements jusqu'à une amplitude maximale de $\sqrt{2}\Omega$. Cependant, une mise en correspondance exhaustive de chaque bloc sur toute l'image rendrait notre processus inexploitable pour des raisons de temps de calcul. En effet, du point de vue algorithmique, lorsque nous utilisons des grands blocs, nous aurons localement beaucoup d'opérations à exécuter pour chaque comparaison. Si nous considérons que le nombre d'opérations est proportionnel au nombre de pixels, nous augmentons donc ce nombre en augmentant la taille du bloc. Si de plus nous effectuons une recherche exhaustive, les temps de calcul seront alors prohibitifs.

Si par contre nous limitons le nombre de comparaisons et le nombre de vecteurs en utilisant une faible résolution et une faible densité, nous limitons en même temps les temps de calcul. Cette démarche amènera aussi à des transformations moins précises, puisque nous utiliserons un champ très épars issu d'une recherche non exhaustive. L'idée est donc de trouver un compromis entre le temps de calcul et la précision escomptée. Cependant, il ne paraît pas viable de gagner du temps au prix d'une mauvaise précision.

Une autre façon d'aborder le problème est de vouloir contrôler la précision recherchée suivant la taille du bloc et nécessairement son voisinage associé. Considérons une transformation T de grande amplitude entre nos deux images. Nous aimerions pouvoir trouver rapidement une solution, c'est-à-dire nous rapprocher rapidement du minimum global de la solution de recalage. En d'autres termes, nous pouvons approcher grossièrement la solution, puis affiner celle-ci. Comme nous l'avons décrit, le fait d'utiliser une densité et une résolution grossière permet d'accélérer le calcul au détriment de la précision. Dans ce cas, nous utiliserions donc une densité et une résolution faible pour des grands blocs et une densité et une résolution forte pour des petits blocs. Cela semble être un très bon compromis entre temps de recherche et précision suivant la taille du bloc. Nous augmentons le nombre d'opérations en augmentant la taille du bloc, mais si par contre nous limitons le nombre de comparaisons et le nombre de vecteurs en utilisant une faible résolution et une faible densité, nous rendons quasiment constant la complexité de l'algorithme, et cela quelle que soit la taille du bloc (voir la partie 5.3.5). Nous avons donc tous les éléments pour esquisser un algorithme itératif, dans lequel nous réduirons petit à petit la taille des blocs, de manière à affiner le résultat proportionnellement à la précision recherchée. De plus, si à chaque niveau de taille de blocs, nous vérifions que nous avons bien trouvé la meilleure solution (au sens d'une précision donnée), nous sommes assurés que le déplacement résiduel à rechercher est nettement inférieur à la taille du bloc

actuel. De cette manière, réduire la taille du bloc revient à adapter nos primitives régionales à l'amplitude du mouvement recherché. Il ne nous reste qu'à décrire plus précisément notre schéma multi-échelle.

Convergence pour une taille de bloc donnée

Afin d'être assuré d'avoir trouvé la meilleure solution pour une taille de bloc donnée, nous devons définir un test de convergence. La méthode la plus adaptée est d'estimer le contribution de la transformation calculée S par rapport à T , la transformation totale.

Nous rappelons que nous désirons estimer une transformation T paramétrique, initialisée à l'identité. Nous utilisons pour cela une approche itérative, c'est-à-dire que nous approchons pas à pas la transformation. A chaque itération, nous calculons une transformation S , puis nous mettons à jour la transformation totale T en composant S à T , c'est-à-dire $T \leftarrow S \circ T$.

Dans le cas 2D, nous estimons une mesure de variations des quatre coins de l'images, points représentant les déplacements maximaux sur notre image. Soit P_1, \dots, P_4 les quatre coins de l'image, nous définissons alors δ par l'équation suivante :

$$\delta = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 \|S \circ T(P_i) - T(P_i)\|^2$$

De cette manière nous pouvons fixer un seuil ϵ de plus en plus restrictif. Pour des blocs de grande taille, nous pouvons par exemple utiliser $\epsilon = 1$, c'est-à-dire que si le déplacement entre deux transformations est inférieur au voxel, on considère qu'il y a convergence. Puis, on baisse linéairement le seuil afin d'être plus précis. Pour des raisons d'oscillations possibles pour des images fortement bruitées, ou pouvant contenir plusieurs composantes rigides, nous fixons un nombre maximum d'itérations par niveau. Au travers des études présentées en partie 5.6, nous remarquerons que trois itérations par niveau suffiront généralement à assurer la convergence pour chaque taille de bloc.

5.3.4 Le schéma multi-échelle

Le point non encore abordé est l'évaluation des différents paramètres de l'algorithme à l'état initial, ainsi que la technique d'évolution lors d'un changement de niveau. Il semble assez cohérent de faire évoluer de la même manière l'ensemble des paramètres, c'est-à-dire la densité Δ , la résolution Σ , le voisinage Ω et la taille du bloc N . Comme dans un schéma multi-échelle classique, nous pouvons simplement diviser l'ensemble de ces paramètres par deux jusqu'à atteindre un niveau minimum. Comme nous le verrons dans la partie suivante, nous utilisons localement des mesures statistiques qui peuvent perdre leur sens si nous n'avons pas assez d'échantillons (ou de pixels). Pour cette raison, nous fixons la taille minimum du bloc à 4×4 . En ce qui concerne la taille initiale du bloc, nous la fixerons à $1/8$ de l'image, ce qui signifie que nous sommes théoriquement capable de trouver des mouvements de l'ordre de $\frac{\sqrt{2}}{8}$ de la taille de l'image. La densité et la résolution seront réglées de telle manière que celles-ci soient de très bonne qualité à l'étape de raffinage (lorsque le

bloc a la taille minimale). Pour cela, il suffit de calculer le nombre de niveaux nécessaires pour atteindre le niveau minimum. Puis en multipliant par 2 le nombre de niveaux, nous obtiendrons les valeurs initiales pour notre algorithme multi-échelle. Pour le niveau final, nous fixerons la résolution à $\Sigma = 1$ (recherche exhaustive). Vis-à-vis du problème de recalage considéré, rigide ou affine, il n'est pas nécessaire d'obtenir un champ dense qui nécessiterait beaucoup de calculs. De manière *ad hoc*, nous fixerons la densité maximale à $\Delta = 4$ (un vecteur tous les 4 pixels). En utilisant l'algorithme 3, nous pouvons définir l'algorithme 4, la première version de notre méthode de recalage, que nous avons baptisé **Aladin**⁵. Nous n'avons pas inséré dans l'algorithme 4 tous les différents tests et les astuces algorithmiques, afin de ne faire ressortir que l'idée générale.

Algorithme 4 (Aladin Version 1)

Require: deux images de même tailles $X \times Y$ I et J

une liste L vide pour stocker le champ de vecteurs

- 1: $N_x = \frac{X}{8}; N_y = \frac{Y}{8}$
 - 2: $\Omega = N$;
 - 3: On calcule Σ et Δ en fonction de N
 - 4: $T = \text{Id}$;
 - 5: **while** $((N_x \geq 4) \ \& \ (N_y \geq 4))$ **do**
 - 6: **while** $(\delta > \epsilon)$ **do**
 - 7: $L = \text{Algorithme 3 avec les paramètres } (I \circ T, J, N, \Omega, \Sigma, \Delta)$
 - 8: On estime S (estimateur robuste)
 - 9: $T \leftarrow S \circ T$
 - 10: On estime l'erreur δ
 - 11: **end while**
 - 12: $N = \frac{N}{2}; \Omega = \frac{\Omega}{2}; \Delta = \frac{\Delta}{2}; \Sigma = \frac{\Sigma}{2}; \epsilon = \frac{\epsilon}{2}$
 - 13: **end while**
-

5.3.5 Calcul simplifié de la complexité à un niveau donné

Considérons deux images I et J chacune de taille $X \times Y$. Comme nous pourrions le constater dans la partie suivante, la mesure locale est directement proportionnelle au nombre de pixels d'un bloc. Dans ce cas nous considérerons sa complexité en N^2 , avec N la taille du bloc. Soit \mathcal{C}_k la complexité de l'algorithme au niveau k , on définit la complexité de ce niveau de la manière suivante :

$$\mathcal{C}_k \propto \left(\frac{X}{\Delta_x} \times \frac{Y}{\Delta_y} \right) \times \left(\frac{\Omega}{\Sigma} \right)^2 \times N^2$$

5. Ce nom n'est pas un acronyme, mais seulement un clin d'œil à l'algorithme de recalage d'Alexis Roche nommé **Yasmina**, qui se traduit Jasmine, fiancée d'Aladin dans "Aladin et la lampe mystérieuse" (Les Mille et une nuits).

Considérons $k + 1$ le niveau suivant du schéma multi-échelle, nous devons donc diviser par deux l'ensemble de nos paramètres (voir l'algorithme 4). La complexité \mathcal{C}_{k+1} s'exprime alors de la manière suivante :

$$\mathcal{C}_{k+1} \propto \left(\frac{X}{\frac{\Delta_x}{2}} \times \frac{Y}{\frac{\Delta_y}{2}} \right) \times \left(\frac{\Omega}{\frac{\Sigma}{2}} \right)^2 \times \left(\frac{N}{2} \right)^2 = \left(\frac{X}{\Delta_x} \times \frac{Y}{\Delta_y} \right) \times \left(\frac{\Omega}{\Sigma} \right)^2 \times N^2$$

D'où,

$$\mathcal{C}_{k+1} = \mathcal{C}_k$$

Nous avons donc bien une complexité constante pour chaque niveau (voir aussi (Ourselin et al., 1998)).

5.4 La mesure de similarité locale utilisée

Dans l'algorithme 3, nous pouvons utiliser n'importe quel critère local afin de mesurer le degré de similarité entre les différents blocs. Choisir une mesure spécifique dépend évidemment du type de relation entre les intensités des images à recalcr (Roche et al., 2000). Dans le cadre du recalage de coupes histologiques, une relation affine entre les intensités nous semble assez censée, tout du moins localement. De ce fait, le mesure de similarité à employer est la corrélation linéaire normalisée.

En effet, malgré les différents artefacts présents dans nos images et les biais d'intensités entraînés par la coloration et la numérisation de celles-ci, leurs variations spatiales sont assez lentes pour considérer l'application d'un modèle affine local. De cette manière, nous pouvons modéliser des relations globales complexes par un modèle local très simple. En émettant l'hypothèse que la période de ce biais est supérieure à la taille des blocs, alors notre mesure affine sera robuste à ces différents biais. Nous reviendrons dans la partie 5.5 sur le choix de la mesure de similarité lorsque nous désirerons mettre en œuvre une extension de notre algorithme dans le cadre du recalage d'images de modalité différentes.

Le coefficient de corrélation normalisé

Considérons \mathcal{B}_{ab} un bloc de l'image source I , \mathcal{B}'_{uv} un bloc de l'image cible J , avec (a,b) (*resp.* (u,v)) les positions en pixels du coin en haut à gauche du bloc dans l'image source (*resp.* cible), contenant N pixels. On peut alors définir le critère $\mathbf{C}(\mathcal{B}_{ab}, \mathcal{B}'_{uv})$, ou plus simplement \mathbf{C}_{ab}^{uv} , tel que :

$$\mathbf{C}_{ab}^{uv} = \frac{1}{N^2} \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{N-1} \left[\frac{[I(a+i, b+j) - \bar{I}_{(a,b)}][J(u+i, v+j) - \bar{J}_{(u,v)}]}{\sigma_I(a,b) \sigma_J(u,v)} \right]$$

$\bar{I}_{(a,b)}$ et $\bar{J}_{(u,v)}$ représente la moyenne des blocs et $\sigma_I(a,b)$, $\sigma_J(u,v)$ les écarts types.

Comme nous l'avons présenté dans la section 4.3.2.2 du Ch. 4, ce modèle s'explique en considérant qu'il existe une relation affine entre les intensités des images de type : $i = \alpha j + \beta + \epsilon$, où

$\alpha, \beta \in \mathbb{R}$ et ϵ est un bruit blanc Gaussien (Brown, 1992). En utilisant ce modèle, on peut aisément refaire la démonstration du coefficient de corrélation normalisé, et l'interpréter comme la variation de distribution par rapport à la droite de régression des moindres carrés. Nous utiliserons la mesure quadratique de ce critère pour notre calcul local, afin de devoir toujours maximiser la mesure⁶ :

$$\rho^2(I, J) = \frac{Cov(I, J)^2}{Var(I)Var(J)}$$

Complexité algorithmique de la mesure

Du point de vue algorithmique, la corrélation linéaire normalisée peut être calculée très rapidement. En effet, il est possible de calculer la variance en même temps que la moyenne, ainsi que la covariance. Pour cela il suffit de décomposer les formules. Considérons I et J deux ensembles contenant chacun n variables aléatoires, nous rappelons les différentes formules en reprenant les notations décrites au Ch. 4. Soient les moyennes de I et J , respectivement \bar{I} et \bar{J} :

$$\bar{I} = \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} i_k$$

$$\bar{J} = \frac{1}{n} \sum_{l=0}^{n-1} j_l$$

Soient les variances de I et J , respectivement $Var(I)$ et $Var(J)$:

$$Var(I) = \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} (i_k - \bar{I})^2$$

$$Var(J) = \frac{1}{n} \sum_{l=0}^{n-1} (j_l - \bar{J})^2$$

Soit la covariance entre I et J , $Cov(I, J)$:

$$Cov(I, J) = \frac{1}{n^2} \sum_{l=0}^{n-1} \sum_{k=0}^{n-1} (i_k - \bar{I})(j_l - \bar{J})$$

On peut récrire la variance de la manière suivante :

$$Var(I) = \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} (i_k^2 - 2i_k\bar{I} + \bar{I}^2) = \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} i_k^2 - 2\frac{\bar{I}}{n} \sum_{k=0}^{n-1} i_k + \bar{I}^2 = \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} i_k^2 - \bar{I}^2$$

D'où,

$$Var(I) = \bar{I}^2 - \bar{I}^2$$

6. Le coefficient de corrélation linéaire varie entre -1 et 1 . Si $\rho = -1$ ou $\rho = 1$, alors il y a une relation linéaire parfaite entre les variables aléatoire (Saporta, 1990, page 77). Pour cette raison, il vaut mieux utiliser la carré de la mesure afin de toujours la maximiser.

$$Var(J) = \bar{J}^2 - \bar{J}^2$$

De même, on peut récrire la covariance de la manière suivante :

$$Cov(I, J) = \frac{1}{n^2} \sum_{l=0}^{n-1} \sum_{l=0}^{n-1} (i_l j_l - i_l \bar{J} - \bar{I} j_l + \bar{I} \bar{J})$$

D'où,

$$Cov(I, J) = \frac{1}{n^2} \left(\sum_{l=0}^{n-1} \sum_{l=0}^{n-1} i_l j_l \right) - \bar{I} \bar{J}$$

Il est donc possible de calculer l'ensemble de ces mesures statistiques en une seule boucle. De cette façon, on peut calculer la corrélation en une seule boucle de complexité $\mathcal{O}(n^2)$. De plus, les valeurs de moyenne et de variance du bloc de I sont constantes pour l'ensemble des comparaisons locales et peuvent donc être calculées une seule fois.

Nous avons donc maintenant l'ensemble des différents modules nous permettant de mettre en œuvre notre algorithme de recalage. Avant de présenter une première validation de notre méthode, nous proposons d'étendre ce schéma aux images tridimensionnelles, dans le cadre du recalage robuste multimodal. Cela nous permettra d'ailleurs de proposer un nouvel algorithme robuste de recalage pour la fusion du bloc histologique avec une image à résonance magnétique.

5.5 Extension aux images 3D

Du point de vue algorithmique, l'extension aux images 3D est très simple. Il nous suffit de considérer l'ensemble de nos paramètres en trois dimensions au lieu de les considérer en deux dimensions. Considérons donc deux images 3D, par exemple un bloc histologique et une IRM du même sujet, que nous noterons respectivement I et J . Comme précédemment, nous considérons I comme l'image source et J comme l'image cible. Nous calculons un champ de vecteurs entre l'image source et l'image cible par une stratégie d'appariement de régions afin d'estimer une transformation T , initialisée à l'identité. Ces deux étapes sont imbriquées dans un schéma multi-échelle. A chaque itération, nous calculons une transformation S , puis nous mettons à jour la transformation total T en composant S à T , c'est-à-dire $T \leftarrow S \circ T$.

Nous définissons notre voisinage local de recherche par le paramètre Ω tel que $\Omega = (\Omega_x, \Omega_y, \Omega_z)$. Pour un bloc \mathcal{B} de I , nous recherchons donc dans un voisinage Ω de J , le meilleur correspondant \mathcal{B}' . Le paramètre Δ tel que $\Delta = (\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z)$ représente la densité du champ de vecteurs. Le paramètre Σ tel que $\Sigma = (\Sigma_x, \Sigma_y, \Sigma_z)$ représente la résolution du champ de vecteurs. L'ensemble de ces paramètres évoluent de la même manière que dans le cas 2D.

En mettant à profit l'aspect modulaire de notre méthode, nous pouvons facilement modifier certaines parties afin de prendre en compte la complexité plus importante du calcul due à l'ex-

tension 3D, ainsi que l'utilisation d'une autre mesure locale afin de pouvoir fusionner des images multimodales.

5.5.1 Estimation de la transformation

Dans la partie 5.3.2, nous avons précisé que le calcul de notre estimateur L_1^* avait une complexité bien plus importante que l'estimateur LS . De plus, ce que nous avons gagné en robustesse, nous le perdons en précision lorsque le nombre de paramètres à évaluer augmente. Pour ces raisons, nous avons décidé d'utiliser un autre estimateur robuste pour le calcul de la transformation en 3D. L'avantage principal de l'estimateur L_1^* est qu'il ne nécessite pas de régler un paramètre d'échelle, souvent affiné manuellement et très dépendant des données à traiter. Nous aimerions garder cette propriété pour notre estimateur 3D. C'est pourquoi nous préférons nous orienter vers le LMS ou le LTS que vers les M-estimateurs (voir la partie 4.4.2.2).

L'estimateur LMS permet de résoudre le problème du point de rupture mais n'est pas assez efficace. Rousseeuw a proposé en 1983 une autre méthode d'estimation nommé LTS (Least Trimmed Squares), sorte de moindre carré itéré, que nous avons décrit en détail dans la partie 4.4.2.2. Rappelons tout de même brièvement le principe.

On cherche l'estimateur T qui minimise le critère \mathcal{C} avec $r_{o(1)}^2 \leq r_{o(2)}^2 \leq \dots \leq r_{o(n)}^2$ les résidus ordonnés et h le nombre d'appariements utilisés pour l'estimation (eq. 5.16).

$$\hat{T} = \arg \min_T \sum_{i=1}^h r_{o(i)}^2 \quad \text{avec } h = (1 - p_{rupture}) \cdot n \quad (5.16)$$

L'avantage principal de cet estimateur est qu'il peut être calculé par un processus itératif d'estimation aux moindres carrés. Dans le chapitre précédent, nous avons présenté les différentes façons de l'initialiser. Vis-à-vis de notre cadre d'étude (recalage rigide ou affine), nous initialisons l'estimateur en tirant aléatoirement une sous-liste de $(n + p + 1)/2$ appariements de notre liste initiale d'appariements, ce qui correspond à faire l'hypothèse que nous n'avons pas de *leverage point*. Nous rappelons que p représente le nombre d'appariements minimum pour estimer notre transformation. Nous avons par exemple 6 paramètres à estimer pour une transformation rigide 3D et il nous faut 3 appariements au minimum pour cela ($p = 3$).

Comme nous pourrions le constater au travers des études de précision et de robustesse, cet estimateur est très efficace tout en ayant un point de rupture très important. Nous pouvons de plus raffiner la solution de notre estimateur en utilisant un RLS. De cette manière, nous pouvons améliorer notre solution tout en gardant notre méthode d'initialisation. Ce point est important car initialiser l'estimateur par un ensemble de tirage aléatoire de p appariements peut devenir prohibitif en temps (Rousseeuw et Van Driessen, 1999).

5.5.2 La mesure de similarité locale utilisée

Dans le cadre du recalage d'images multimodales, la plupart des outils actuels utilisent l'information mutuelle. L'information mutuelle repose sur des hypothèses faibles vis-à-vis de la relation

entre les intensités des images. En fait, aucune relation fonctionnelle n'est supposée entre les images. De plus, dans le cadre de la théorie sur l'information mutuelle, il n'y a pas prise en compte d'une information spatiale. Prendre en compte l'information spatiale signifie que si deux voxels d'une même image appartiennent au même tissu, il semble alors vraisemblable que leurs intensités soient proches. Une technique classique pour prendre en compte cette information spatiale dans l'information mutuelle est d'utiliser un fenêtrage de Parzen, qui revient à convoluer l'histogramme conjoint avec un filtre passe-bas (on lisse l'image afin que les voxels spatialement proches aient une intensité presque identique). Nous devons pour cela obtenir un histogramme conjoint le plus dense possible afin de ne pas trop dégrader nos données. La qualité du recalage vis-à-vis de la quantité d'information a d'ailleurs été étudiée par Josien Pluim (Pluim, 2000). L'auteur a mis en avant que l'utilisation d'une approche multi-échelle de type pyramidale n'améliorait pas les résultats de recalage par information mutuelle pour des images contenant peu de voxels (images de basses et moyennes résolutions). Pour des images ayant une résolution faible, cette approche peut même dégrader le résultat.

Cela peut d'ailleurs s'expliquer vis-à-vis du nombre de paramètres à évaluer par rapport au nombre d'échantillons. Dans le cas de l'information mutuelle, nous avons un nombre de paramètres égal au produit des classes d'intensités présentes dans les deux images. Considérons a le nombre de classes de l'image I et b le nombre de classes de l'image J , nous avons donc $a \times b$ paramètres à évaluer. Du point de vue de notre méthode d'appariement de régions, nous pouvons imaginer que nous réduisons le nombre de classes puisque nous réduisons le nombre de voxels. De ce fait nous diminuons aussi le nombre de paramètres à estimer. Du point de vue théorique, l'information mutuelle devrait donner des résultats corrects localement. En pratique, cela n'est malheureusement pas le cas. Cela peut s'expliquer par le fait que nous n'avons que quelques classes contenant toutes très peu de valeurs dans nos fenêtres. Le modèle très général de l'information mutuelle semble donc très sensible au peu d'informations présentes dans les blocs.

Un autre point, d'ailleurs primordial du point de vue algorithmique, est le coût de la stratégie d'appariement de régions. En particulier, le calcul de l'information mutuelle demande souvent un temps très prohibitif, tout du moins dans le cadre de l'appariement de régions. Contrairement au rapport de corrélation, le calcul de l'information mutuelle nécessite de calculer l'histogramme conjoint entre les deux blocs. En considérant que nous ayons a classes d'intensités dans le premier bloc et b classes dans le deuxième, nous devons calculer $a \times b$ logarithmes pour chaque estimation. Nous devons de plus utiliser un fenêtrage de Parzen qui augmentera les temps de calcul.

Utilisation du rapport de corrélation

Ces raisons nous amènent à utiliser un autre modèle, moins général mais plus robuste par rapport au faible nombre de voxels, c'est-à-dire le rapport de corrélation. Comme nous l'avons expliqué dans le précédent chapitre, le rapport de corrélation fournit une relation fonctionnelle entre les intensités. Dans une approche locale, le rapport de corrélation est plus adapté que l'information mutuelle car nous sommes localement en présence de seulement quelques tissus différents. De ce fait,

la relation entre les images sera localement plus simple. Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que selon l'échelle à laquelle nous regardons l'image, la relation entre les intensités est de plus en plus complexe. Cette relation est implicitement proportionnelle au nombre de tissus observés. On peut imaginer que des blocs de taille $32 \times 32 \times 32$ peuvent présenter des relations plus complexes que des blocs de faibles tailles. On pourrait donc utiliser la corrélation linéaire dans le cas de petits blocs, par exemple $4 \times 4 \times 4$, et le rapport de corrélation pour des blocs de tailles importantes. Dans notre algorithme, nous utiliserons la même mesure en considérant que la corrélation linéaire n'est en fait que le développement limité d'ordre 1 du rapport de corrélation. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point dans le chapitre suivant. De plus, du point de vue algorithmique le rapport de corrélation est plus rapide à calculer que l'information mutuelle, car nous n'avons que a paramètres à estimer du fait de l'asymétrie de la mesure (nous rappelons que a représente le nombre de classes de l'image source). Comme pour la corrélation linéaire, nous pouvons calculer le rapport de corrélation en une seule boucle de complexité $\mathcal{O}(n^3)$.

5.6 Etude de précision et de robustesse

Nous avons utilisé *Aladin* dans trois études différentes. La première étude de précision a été bien sûr réalisée dans le cadre du recalage de coupes histologiques, dont les résultats ont été publiés à WBIR'99⁷ (Ourselin et al., 1999a) et dans le journal IVC⁸ (Ourselin et al., 2001c). La seconde étude concerne le recalage 3D multimodal CT/MR (respectivement image source et image cible), utilisant la base de données Vanderbilt (West et al., 1997), dont les résultats ont été publiés à MICCAI'00⁹ (Ourselin et al., 2000). Puis, nous présenterons brièvement une étude de robustesse d'une extension de notre algorithme, dans le cadre du calcul robuste du plan médian sagittal dans les images médicales tridimensionnelles. Ce travail effectué en collaboration avec Sylvain Prima a donné lieu à une publication à la conférence ECCV'00¹⁰ (Prima et al., 2000).

5.6.1 Les coupes histologiques

Afin de mettre en évidence la précision ainsi que la robustesse de l'algorithme, nous avons utilisé la base de données de coupes cryogéniques d'un cerveau de rat provenant du UCLA¹¹ (Toga et al., 1995). Chaque coupe a été numérisée directement sur le cryotome, permettant d'avoir une contrainte mécanique entre les différentes images. De cette manière, ce cerveau de rat permet d'avoir une *mesure étalon* afin d'étudier la performance des algorithmes de recalage de coupes histologiques.

Nous appliquons une transformation rigide aléatoire à deux coupes comprises dans un intervalle de trois coupes, afin de simuler un écart et une différence anatomique inter-coupes différent. Ces coupes sont elles-même tirées au hasard. Nous fixons des bornes maximales à notre transformation,

7. WBIR: Workshop on Biomedical Image Registration.

8. IVC: Image and Vision Computing.

9. MICCAI: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.

10. ECCV: European Conference on Computer Vision.

11. UCLA: University of California Los Angeles.

soient 40 degrés pour la rotation et 100 pixels pour la norme de la translation (voir la figure 5.5). De cette manière, nous pouvons étudier l'erreur en rotation $\delta\theta = |\theta - \hat{\theta}|$ et l'erreur en translation $\delta t = \|t - R_\theta \hat{t}\|$ (Pennec et Thirion, 1997). Afin d'avoir un nombre de recalage statistiquement significatif, nous effectuons 1600 recalages rigides (nous effectuons en fait 40 recalages pour chaque tranche d'unité angulaire). Les images initiales ont une taille de 1024×1024 , nous avons utilisé une zone quelconque de l'image d'une taille de 256×256 . Les paramètres initiaux d'Aladin sont $\Omega = N = 32 = \frac{256}{8}$. En général, l'algorithme converge en 3 itérations maximum par niveau.

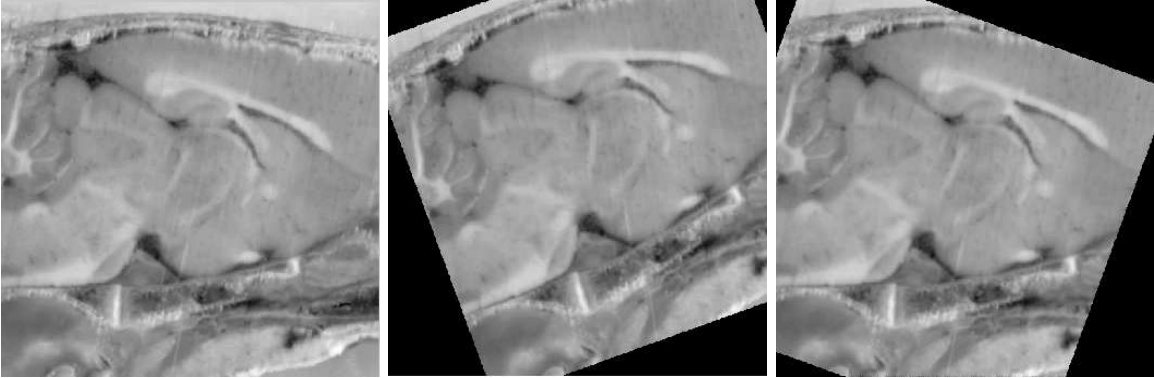


FIG. 5.5 – À gauche et au centre : deux coupes consécutives désalignées d'une rotation de 20 degrés; à droite : la seconde coupe est recalée sur la première.

Robustesse à la rotation

La première expérience a été réalisée avec une norme de translation inférieure à 40 pixels et un angle de rotation inférieur à 40 degrés. Cette expérience a permis de mettre en avant que l'algorithme était insensible à l'amplitude de la translation tant que celle-ci était inférieure au maximum de recherche, dans notre cas $32\sqrt{2}$ pixels ≈ 45 pixels. Nous focaliserons donc notre intérêt sur le paramètre θ seulement.

Robustesse à la translation

Nous répétons les mêmes expériences que précédemment, mais en limitant la rotation à 15 degrés, avec une norme de translation inférieure à 100 pixels. Nous obtenons des résultats très similaires à l'étude précédente. Nous avons une précision constante pour une norme de translation inférieure à $t_{\text{cut}} = 52$ pixels et une divergence continue après ce seuil. Comme précédemment, on peut remarquer que le seuil de convergence dépend de la taille maximale du voisinage. On peut aussi remarquer que t_{cut} est légèrement supérieure à $32\sqrt{2}$, du fait du processus itératif pour une taille de bloc donnée, permettant d'avoir un bassin de convergence un peu plus large et aussi d'assurer la convergence pour une taille de bloc donnée.

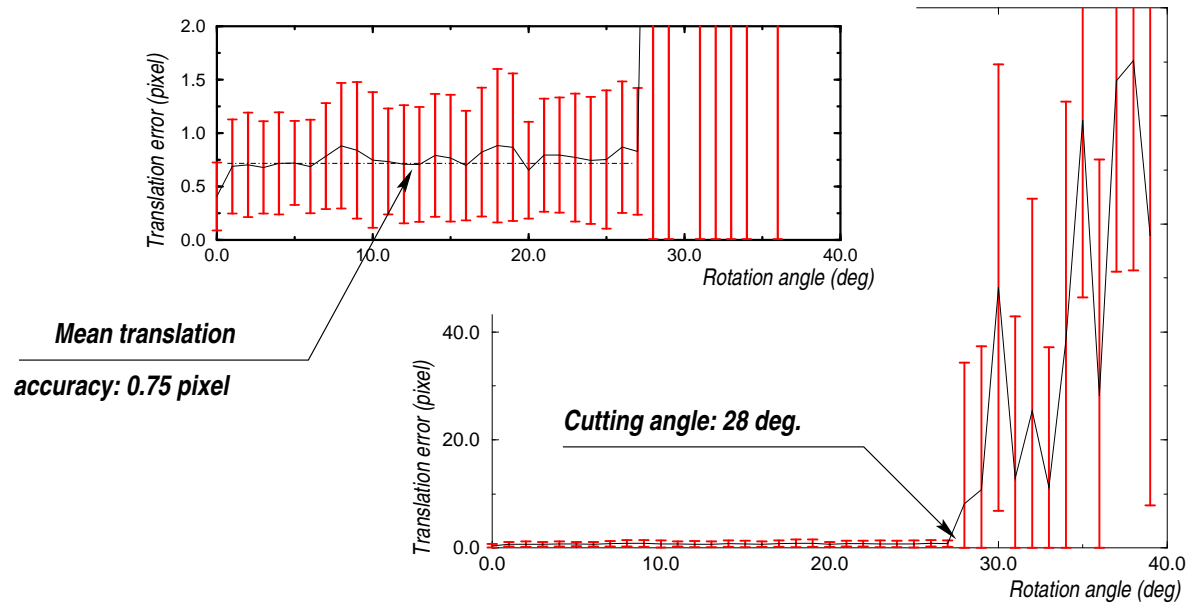


FIG. 5.6 – Précision de la translation estimée pour un angle de rotation donné. La fenêtre en haut à gauche est un zoom du graphe pour une erreur de translation inférieure à 2 pixels.

Présentation statistique de l'étude

Sur la figure 5.6, nous avons tracé l'erreur de de translation δt pour un angle donné θ . Chaque point du graphe est la moyenne d'environ 40 recalages. Sur le graphe principal, nous voyons très distinctement que l'algorithme converge toujours pour une rotation inférieure à $\theta_{\text{cut}} = 28$ degrés. Pour des valeurs supérieures, l'algorithme diverge de manière de plus en plus flagrante. Sur le graphe du haut, nous pouvons remarquer que la précision de la translation est statistiquement constante quand l'algorithme converge, avec une *RMS* de 0.75 pixels. Nous observons exactement le même type de graphe pour l'angle de rotation, avec une *RMS* de 0.2 degrés.

En conclusion, notre approche semble être très bien adaptée au contexte du recalage de coupes histologiques. En effet, nous sommes à même de recalibrer des coupes avec des différences anatomiques locales de manière robuste. De plus nous obtenons un bassin de convergence très important puisque nous retrouvons des transformations pouvant représenter des amplitudes de l'ordre du quart de l'image. Dans la partie application de ce mémoire (troisième partie), les différents cas réels que nous avons traité au travers de nombreuses collaborations viendront encore plus confirmer le caractère robuste et précis de notre algorithme.

5.6.2 Recalage rigide CT/MR : base de données Vanderbilt

Nous avons appliqué notre algorithme d'appariement de régions au recalage multimodal d'une image CT avec une IRM pondérée en T1, respectivement image source et image cible (voir la figure 5.7). Afin de pouvoir comparer notre méthode avec d'autres, nous avons utilisé la base de données Vanderbilt (nous présenterons en détail cette base de données dans le chapitre 6), car nous connaissons la transformation à appliquer aux images grâce à une étude rétrospective, basée sur des marqueurs (West et al., 1997). Comme nous nous trouvons dans un contexte d'images multimodales, nous avons choisi d'utiliser le rapport de corrélation comme mesure de similarité locale. Un autre choix aurait pu être l'utilisation de l'information mutuelle, mais nous avons justifié en section 5.5.2 que ce critère ne semblait pas très bien adapté au contexte local. D'ailleurs, les diverses expériences réalisées ont largement confirmé notre analyse.

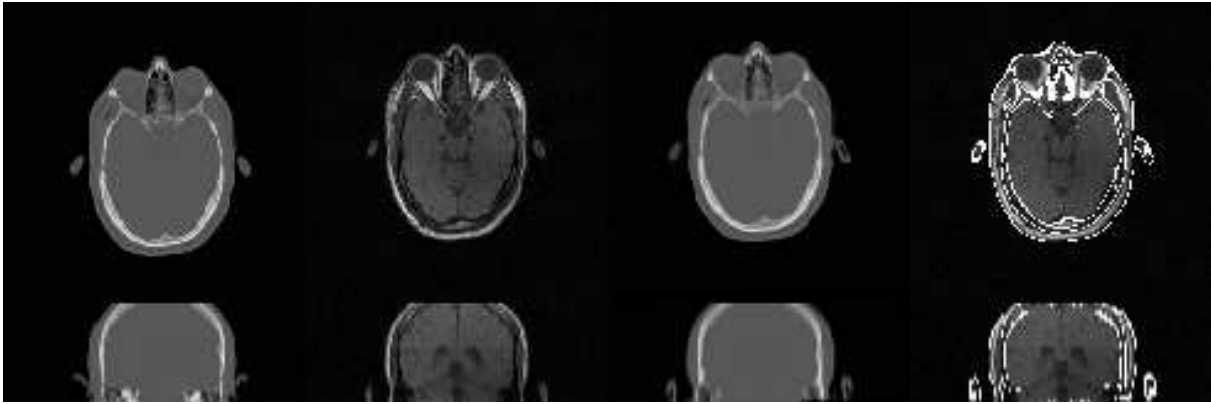


FIG. 5.7 – À gauche : *CT original*; au centre gauche : *IRM T1 originale*; au centre droit : *recalage CT/IRM T1*; à droite : *IRM pondérée en T1 avec les contours du CT en superposition*.

Dans ces expériences, notre algorithme est comparé avec deux méthodes globales, basées respectivement sur le rapport de corrélation (RC) et l'information mutuelle (IM). Cette deux mesures sont optimisées en utilisant la méthode de Powell-Brent, ainsi qu'une interpolation par volume partiel de la mesure, permettant d'être plus robuste et plus précis (Maes et al., 1997).

Dans les ($3 \times 8 = 24$) expériences de recalage, la transformation entre l'IRM pondérée en T1 et le CT a été initialisée à l'identité. Les erreurs de recalage que nous obtenons avec les différentes méthodes sont exprimées en *mm*, en calculant la *RMS* de différents points caractéristiques de l'image. Nous avons inscrit la moyenne ainsi que la médiane des erreurs dans le tableau 5.1 et sur les figures 5.8 et 5.9. Nous avons tout d'abord considéré l'*erreur au centre* de nos images, c'est-à-dire l'erreur due à la translation. Comme cette erreur ne reflète pas l'erreur en rotation, nous avons aussi calculé l'*erreur aux coins* représentant l'erreur *RMS* d'une boîte englobante de la tête du patient, d'une taille relative de $33\% \times 33\% \times 100\%$. Ces erreurs ont été calculé en prenant en compte l'anisotropie des images et doivent être comparées en tenant compte de leur ordre de grandeur, soit $1.25 \times 1.25 \times 4 \text{ mm}^3$ pour l'IRM pondérée en T1 et $0.65 \times 0.65 \times 4 \text{ mm}^3$ pour le CT.

méthode	erreur au centre		erreur aux coins	
	moyenne (mm)	médiane (mm)	moyenne (mm)	médiane (mm)
RC global	6.57	6.29	7.45	5.80
IM global	5.08	3.11	5.07	3.08
Aladin	2.39	2.03	3.70	3.32

TAB. 5.1 – *Moyenne et médiane des erreurs de recalage CT/MR T1 des huit premiers patients de la base de donnée Vanderbilt, pour trois algorithmes différents.*

Robustesse de l’algorithme

Cette étude comparative nous permet de faire les observations suivantes. Il est tout d’abord clair que les méthodes globales n’ont pas convergé pour un patient, qui est en fait le même patient pour les deux mesures globales. Notons qu’il serait possible d’obtenir un meilleur résultat pour ce patient en initialisant manuellement la transformation. Nous n’avons pas voulu utiliser d’initialisation car le but de notre étude est de comparer des méthodes complètement automatiques. Nous précisons au lecteur que certains résultats obtenus avec les méthodes globales peuvent correspondre à un minimum local, et non global, comme maximum de la mesure de similarité. Ce que nous observons aussi en table 5.1 est que nous obtenons une meilleure moyenne et une meilleure médiane avec **Aladin** pour l’erreur au centre. Cependant, l’observation est quelque peu différente pour l’erreur aux coins. En effet, les résultats de l’information mutuelle globale sont très comparables aux nôtres. Plus précisément, la moyenne est meilleure pour **Aladin** et la médiane est meilleure pour l’information mutuelle. Cela peut s’expliquer par une meilleure estimation de la rotation pour l’information mutuelle. L’erreur en rotation est de 2.85° pour le rapport de corrélation global, 0.75° pour l’information mutuelle globale et 1.68° pour **Aladin**. Une autre observation est que les résultats obtenus avec **Aladin** sont remarquablement stables pour les huit expériences. Cela se confirme en comparant les valeurs des moyennes et des médianes, très proches pour notre algorithme.

On peut donc conclure que si **Aladin** n’est pas plus précis que l’information mutuelle (il est en fait comparable), il est par contre bien plus robuste. Il est de plus très intéressant de remarquer que la mesure de similarité n’est pas forcément la pièce maîtresse du résultat de recalage. En effet, la méthode d’optimisation a souvent été laissée de côté lors de la création des algorithmes de fusion, en préférant se concentrer sur le critère à optimiser. Cependant, l’optimisation conditionne directement la robustesse de l’algorithme par rapport à l’initialisation, comme nous avons d’ailleurs pu l’observer au travers dans notre étude CT/MR. Cela est bien sûr relié au fait que les mesures de similarité sont naturellement non convexes et les méthodes d’optimisation généralement utilisées exploitent une hypothèse de convexité du critère, hypothèse fautive qui peut amener à converger vers un minimum local.

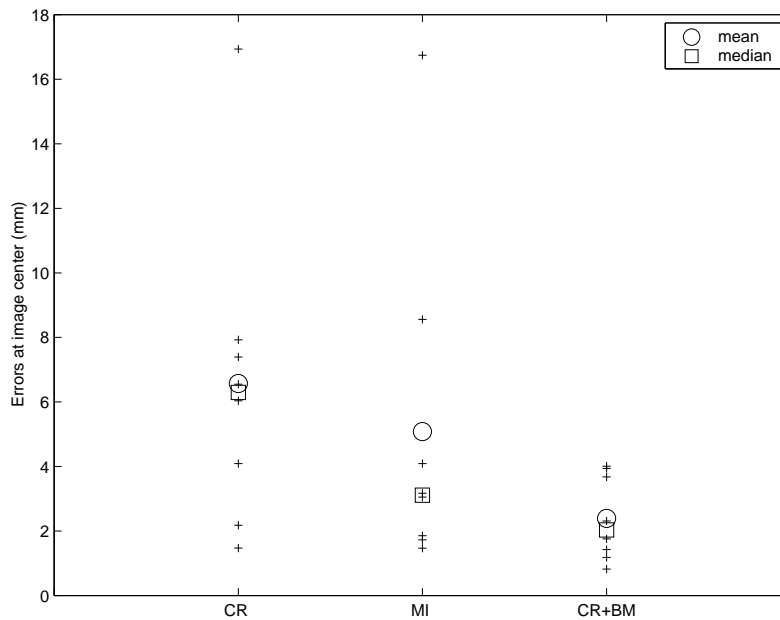


FIG. 5.8 – Moyenne et médiane de l’erreur de recalage CT/MR des huit premiers patients de la base de donnée Vanderbilt, au centre des images, pour trois algorithmes différents. Notons que CR+BM représente notre méthode d’appariement de régions en utilisant comme mesure de similarité locale le rapport de corrélation.

5.6.3 Une extension de l’algorithme 3D : le calcul du plan médian sagittal

Afin de rendre plus robuste la détection du plan médian sagittal et de pouvoir le calculer sur n’importe quelle modalité, nous avons développé en collaboration avec Sylvain Prima, une extension de notre méthode. Le lecteur intéressé trouvera une description très complète du problème ainsi que de l’algorithme dans le manuscrit de thèse de (Prima, 2001). Nous rappelons brièvement la mise en œuvre de ce nouvel algorithme.

L’hypothèse sous-jacente à la méthode est donc de considérer que la fissure inter-hémisphérique d’une image I du cerveau peut être mathématiquement approchée par un plan. Afin de trouver les correspondances entre les deux hémisphères, on maximise un critère de similarité entre l’image et sa symétrique par rapport au plan K représentant le plan du milieu de l’image. On désire donc mettre en correspondance ce plan “virtuel” K avec le plan médian sagittal P estimé. De cette manière on ramène le plan P au milieu de l’image.

L’idée principale qui nous a conduit à utiliser notre méthode pour créer un nouvel algorithme est le fait de pouvoir estimer de manière robuste ce plan. En effet, du point de vue anatomique, nous savons que le cerveau n’est pas en fait complètement symétrique, notamment à cause de l’effet de torsion, qui rend le lobe frontal droit plus gros que le gauche et le lobe occipital gauche plus gros que le droit. De ce fait, certaines zones du cerveau ne se correspondent pas complètement. Nous pouvons aussi avoir des différences au niveau du cortex, ou bien des artefacts dus à une pathologie (lésions,

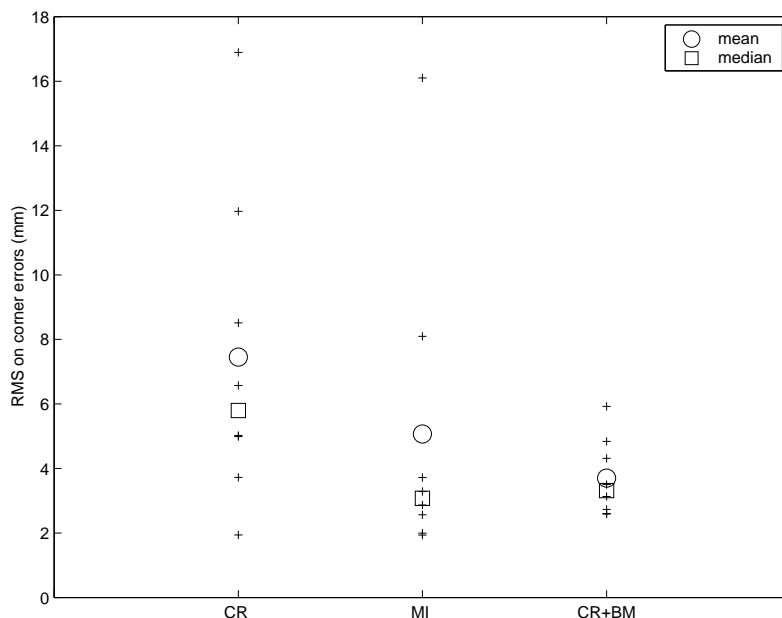


FIG. 5.9 – Moyenne et médiane de l'erreur de recalage CT/MR des huit premiers patients de la base de donnée Vanderbilt, aux coins de la boîte englobante de la tête, pour trois algorithmes différents. Notons que CR + BM représente notre méthode d'appariement de régions en utilisant comme mesure de similarité locale le rapport de corrélation.

scélroses en plaque). C'est pourquoi une approche région prend tout son sens, puisque nous rencontrons des problèmes très proches au recalage de coupes histologiques. En effet, la spécificité de notre approche par rapport aux algorithmes existants est de traiter les asymétries normales ou anormales du cerveau comme des données aberrantes, qui sont naturellement rejetées. Le plan médian sagittal estimé repose alors sur les zones anatomiques du cerveau les plus symétriques. De plus, l'avantage de notre méthode est de permettre le calcul du plan médian sagittal dans des images volumiques où la fissure interhémisphérique, traditionnellement utilisée comme repère anatomique pour son identification, n'est pas visible.

Une brève description algorithmique

Considérons par exemple I , une IRM de la tête, avec P le plan médian sagittal défini comme étant le plan qui superpose au mieux les paires de points $(a_i, S_P(a_i''))$ (voir la figure 5.10). Le point a_i représente un point du cerveau, a_i'' son correspondant dans l'autre hémisphère et S_P la symétrie par rapport à P . Du point de vue algorithmique, le plan P est calculé en minimisant un critère¹² au sens des moindres carrés défini par $\sum_i \|a_i - S_P(a_i'')\|^2$, où $\|\cdot\|$ représente la norme euclidienne. A une itération n donnée, on estime un ensemble de correspondants (a_i, a_i') par une stratégie d'appariement de régions entre l'image et son symétrique, en utilisant les réglages de

12. Le lecteur intéressé peut trouver la démonstration du critère dans (Prima, 2001).

paramètres présentés en partie 5.3.3 et la corrélation linéaire normalisée comme mesure de similarité locale. Une fois cette étape réalisée, on estime la matrice S_{P_n} grâce à un estimateur LTS, qui permet d'estimer le meilleur plan P_n . Si P_n et K sont suffisamment proches au sens d'une distance entre les deux plans, on considère que P_n est le plan P recherché. Si cela n'est pas le cas, on itère en appliquant à l'image la transformation $R \leftarrow (S_K \circ S_{P_n})^{1/2} \circ R$, où R est initialement l'identité, S_K la matrice définissant le plan K fixe et S_{P_n} la matrice définissant le plan P_n en cours. Ces étapes sont synthétisées sur la figure 5.11. Ces deux étapes sont elles-mêmes intégrées dans un schéma multi-échelle identique à celui présenté en partie 5.3.4. Par rapport au schéma standard, le test de convergence dépend de la différence entre les deux plans estimés pour deux itérations successives. En général, l'algorithme convergence en moins de 3 itérations par niveau et quelquefois en 5 itérations.

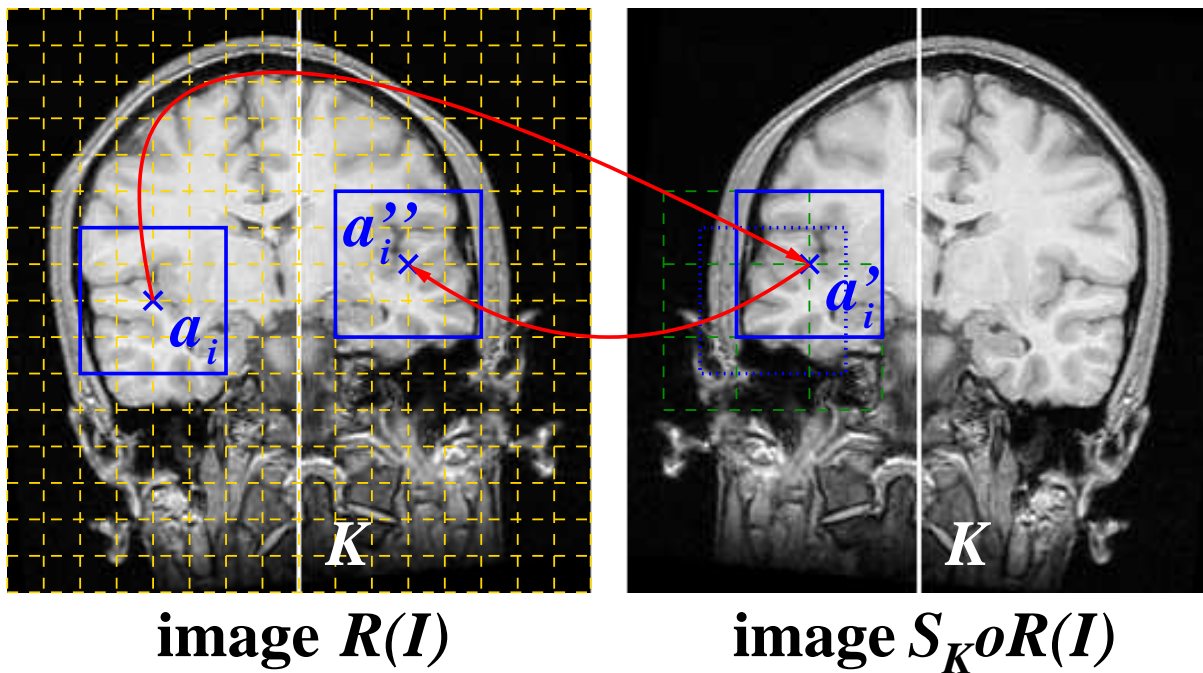


FIG. 5.10 – Stratégie d'appariement de régions entre une image et son symétrique. Le point a_i' dans $S_K \circ R(I)$ est équivalent au point a_i dans $R(I)$; $a_i'' = S_K(a_i')$ est le correspondant de a_i dans l'autre hémisphère. Sur la figure, $R(I)$ et $S_K \circ R(I)$ sont des images de taille 128^3 voxels, avec les paramètres suivant: $N = (32,32,32)$, $\Delta = (8,8,8)$, $\Omega = (8,8,8)$, $\Sigma = (16,16,16)$. Dans $R(I)$, la sous-grille $\{B\}$ est définie par la grille dorée (paramètre Δ). On définit un voisinage de recherche (paramètre Ω) autour du bloc de centre a_i afin de trouver le meilleur correspondant a_i' . Le pas de recherche est défini par le paramètre Σ dont les différentes positions sont décrites en vert. Traduit de (Prima et al., 2000).

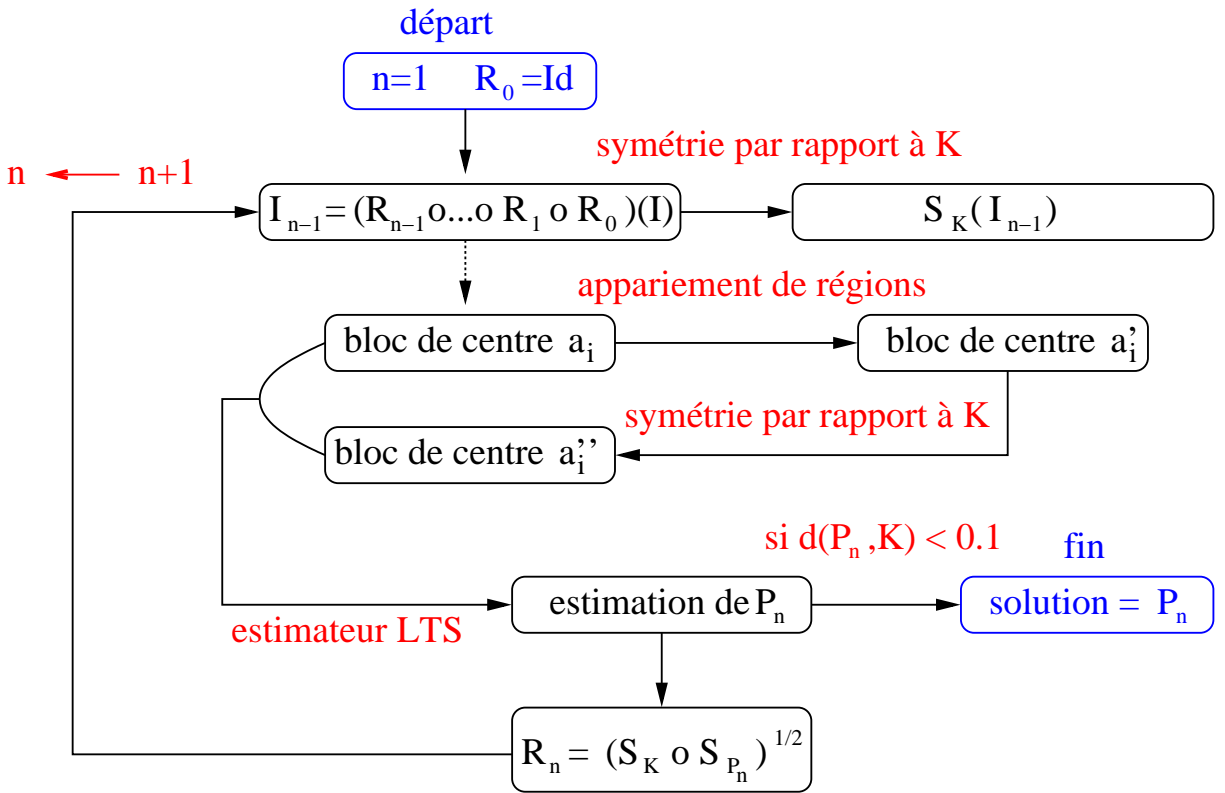


FIG. 5.11 – Schéma général du calcul du plan médian sagittal par appariement de régions. Ce schéma est présenté pour un jeu de paramètres $N, \Omega, \Delta, \Sigma$ et intégré dans un schéma multi-échelle identique à celui présenté en partie 5.3.4. Traduit de (Prima et al., 2000).

Quelques résultats

Nous présentons à titre d'exemple en figure 5.12 le calcul du plan médian sagittal pour une image IRM anatomique et une image de scintigraphie (SPECT). L'IRM a une taille de 256^3 avec une taille de voxels de $0.78mm^3$. L'image SPECT a une taille de 64^3 avec une taille de voxels de $3.12mm^3$. Afin d'estimer la robustesse de l'algorithme, nous avons simulé un artefact important sur une IRM pondérée en proton densité (PD) ainsi que sur une IRM pondérée en T2 (voir la figure 5.13). Ces artefacts représentent un cinquième du volume total de la tête et sont volontairement asymétriques. Le plan médian est d'abord calculé sur les images non artefactées, puis nous calculons la matrice de symétrie qui réaligne les images artefactées et comparons les résultats en utilisant les angles de roulis et de lacet, ainsi que la translation gauche-droite (ces notions sont décrites dans la partie suivante). Pour l'IRM pondérée en T2, nous trouvons une différence de -0.2 degrés pour l'angle de roulis, -0.02 degrés pour l'angle de lacet et 0.35 voxels pour la translation gauche-droite. Pour l'IRM pondérée en PD, nous trouvons une différence de -0.1 degrés pour l'angle de roulis, -0.03 degrés pour l'angle de lacet et 0.13 voxels pour la translation gauche-droite. Ces très faibles valeurs de différence nous laisse entendre que l'occultation n'interfère pas dans le résultat, ce qui confirme la grande robustesse de la méthode.

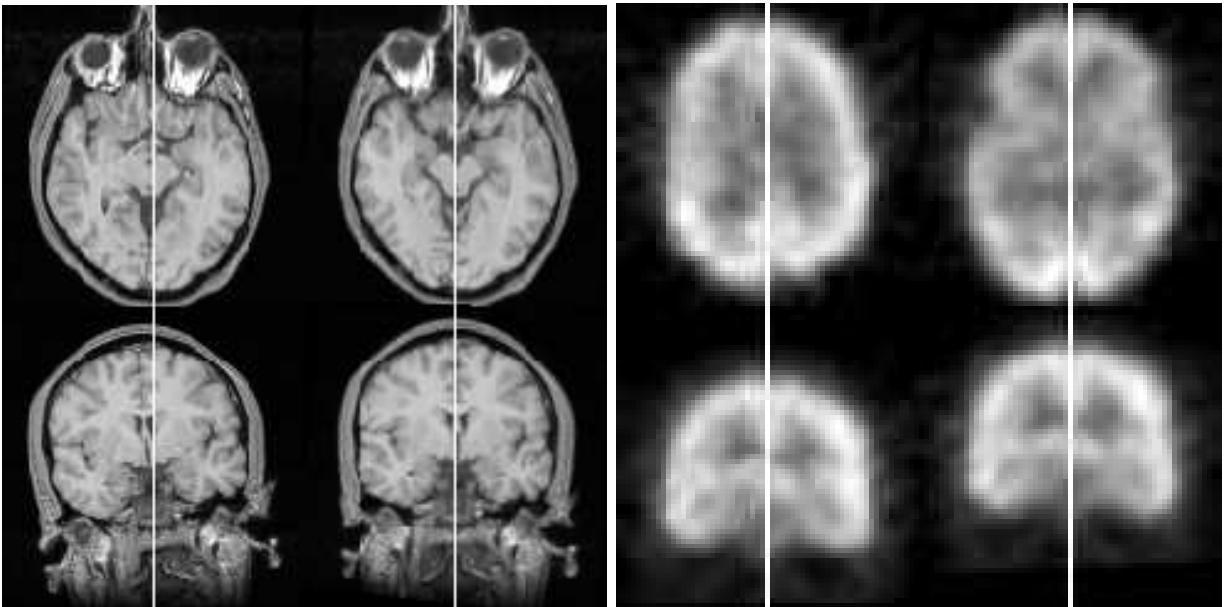


FIG. 5.12 – Vue axiale (haut) et coronale (bas); à gauche: l'image IRM en position initiale, réorientée et recentrée par rapport au plan virtuel en blanc. Cette image nous a été fournie par le Dr. Neil Roberts, Magnetic Resonance and Image Analysis Research Center (University of Liverpool, UK); à droite: l'image SPECT en position initiale, réorientée et recentrée par rapport au plan virtuel en blanc. Cette image nous a été fournie par le Pr. Michael L. Goris, Département of Nuclear Medicine (Stanford University Hospital, USA).

Analyse de robustesse et de précision

Afin de pouvoir estimer la précision et la robustesse de la méthode, il faut pouvoir évaluer la qualité des résultats en utilisant des paramètres judicieux de comparaison. Pour cela, au lieu de seulement comparer l'écart entre le plan estimé et un "plan étalon" par rapport à certains points particuliers, nous définissons notre plan suivant trois paramètres caractéristiques représentant trois valeurs statistiquement comparables. En effet, une manière courante de représenter une rotation R tridimensionnelle est de la décomposer suivant trois rotations, une autour de chacun des axes, notées angle de *roulis*, de *tangage* et de *lacet*, soit $R(\alpha, \beta, \gamma)$ (Ayache, 1989, page 208). Le plan médian sagittal peut alors se caractériser par trois paramètres, qui sont l'angle de roulis, l'angle de lacet, ainsi que la translation suivant l'axe Z afin de centrer l'image par rapport à ce plan (voir la figure 5.14). Nous noterons cette translation hémisphère gauche / hémisphère droit par *translation gauche-droite*. Rechercher le plan médian sagittal revient donc à calculer une transformation rigide (R, t) , avec $R(0, \beta, \gamma)$ et t un vecteur de translation suivant l'axe gauche-droite¹³.

Nous pouvons donc maintenant estimer la précision et la robustesse de la méthode. Pour cela,

13. On peut remarquer que le plan médian sagittal n'est pas unique, car celui-ci est indépendant de l'angle de tangage ainsi les translations autres que la translation gauche-droite.

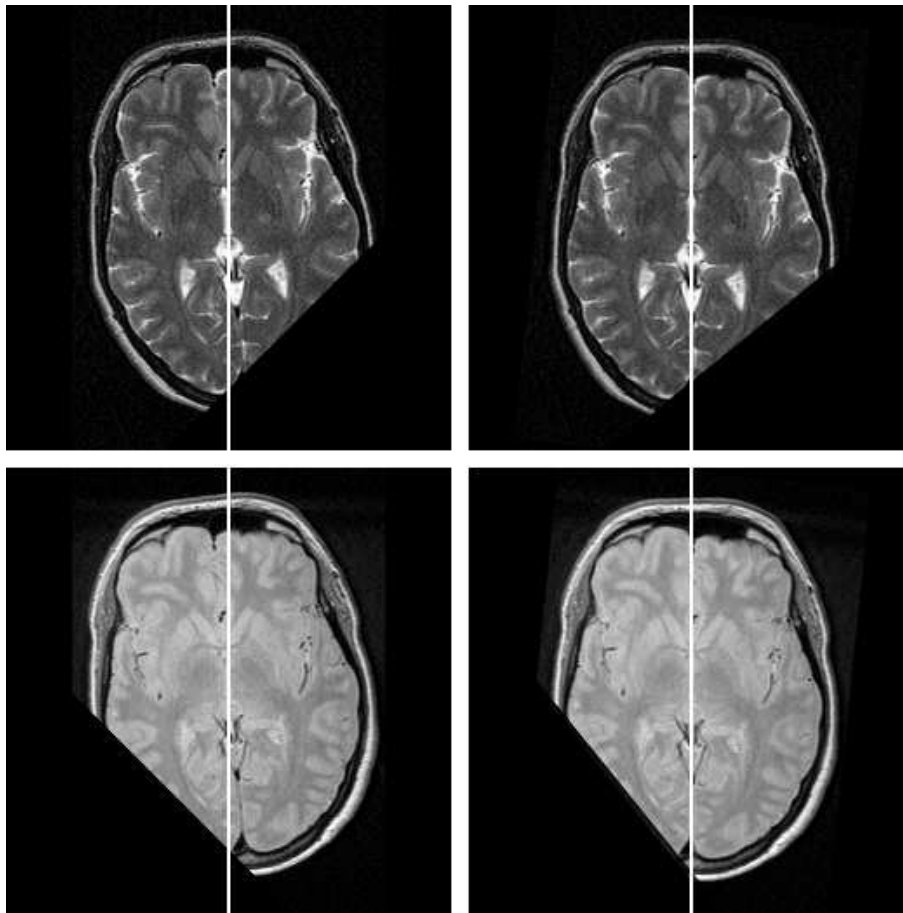


FIG. 5.13 – . Calcul du plan médian sagittal pour une image IRM pondérée en T2 et une image IRM pondérée en PD. Afin d'estimer la robustesse de l'algorithme, nous avons simulé une occultation représentant un cinquième de l'image. Dans les deux cas, nous obtenons quasiment le même résultat avec ou sans artefact, ce qui confirme la robustesse de notre méthode. Traduit de (Prima et al., 2000).

plusieurs bases de données d'images ont été créées. Pour créer ces bases de données, il faut tout d'abord simuler une image parfaitement symétrique. Nous utilisons une image IRM pondérée en T1 de haute résolution (256^3 avec une taille de voxels de 0.78 mm^3). Cette image a été réorientée suivant son plan médian sagittal par un expert. Puis la moitié de l'image, c'est-à-dire un hémisphère, a été enlevé et remplacé par l'autre hémisphère appliqué en "miroir". De cette manière, nous obtenons une image parfaitement symétrique et réorientée suivant son plan médian sagittal. Afin de pouvoir simuler les divers problèmes d'acquisition des images ainsi que les différents types d'artefacts, ces bases de données contiennent l'image initiale déformée de manière aléatoire en ajoutant des lésions, du bruit, des déformations, ainsi que du biais (Prima et al., 2002). En utilisant le système de coordonnées précédemment décrit, nous pouvons appliquer à nos images des transformations contrôlées. De cette manière, trois bases de données d'images ont été mises en œuvre.

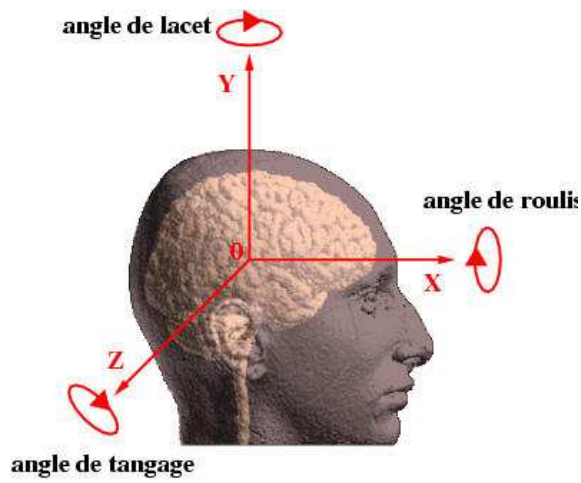


FIG. 5.14 – Représentation du système de coordonnées associé au “plan étalon” proche de $z = 0$. En utilisant ce système de coordonnées, nous pouvons comparer nos mesures, qui doivent avoir le même angle de lacet, le même angle de roulis, ainsi que la même translation hémisphère gauche / hémisphère droit. Figure traduite de (Prima et al., 2000).

La première (#1) a consisté à faire évoluer β et γ avec un angle maximum de 21 degrés et t avec une amplitude maximale de 20 voxels, sur l’image test rééchantillonnée en 128^3 (l’image est sous-échantillonnée du fait du nombre très important de tests à effectuer, qui aurait rendu les temps de calcul très prohibitifs). De cette manière, nous avons obtenu une première base de données de 384 images auxquelles nous avons ajouté du bruit, des lésions et des déformations locales.

La seconde (#2) a consisté à reprendre le même protocole que pour #1, mais en utilisant l’image sous-échantillonnée en 64^3 , ceci afin d’estimer les pertes possibles de précision et de robustesse si l’on désire sous-échantillonner les images dans un but de gain de temps.

La troisième (#3) a consisté à reprendre la base #2 en ajoutant un biais spatial aux intensités des images. Nous avons choisi un biais multiplicatif fonction de la position spatiale, pouvant entraîner des variations dans les classes d’intensité de l’ordre de 80%. Nous pouvons de cette manière estimer la robustesse de notre algorithme vis-à-vis du biais dans les images. Cela pourra confirmer notre remarque dans la partie 5.4, sur le fait que l’utilisation d’une approche locale permettrait d’être robuste aux biais, si celui-ci a une période plus grande que la taille du bloc.

Afin d’estimer le bassin de convergence, nous utilisons l’écart maximal entre le plan parfait (plan au milieu de l’image) et le plan décalé par application d’une transformation d’une des bases de données. Nous noterons $(\delta_1, \delta_2, \delta_3, \delta_4)$ les écarts en voxels entre les quatre coins respectifs des deux plans. Nous utiliserons $\delta_{max} = \max(\delta_1, \delta_2, \delta_3, \delta_4)$ pour estimer l’écart maximum pour lequel l’algorithme converge. De même, nous calculerons l’écart maximum entre les deux plans après convergence. Nous noterons $(\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3, \epsilon_4)$ les écarts en voxels entre les quatre coins respectifs des deux plans. Nous utiliserons $\epsilon = \max(\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3, \epsilon_4)$ pour estimer l’écart maximum pour lequel l’algorithme converge. Cela nous permettra d’estimer la précision en même temps que la robustesse de la méthode, ainsi que d’étudier simplement son bassin de convergence.

Pour l’ensemble de ces expériences, nous devons définir les paramètres initiaux de l’algorithme. Nous avons choisi un jeu de paramètres un peu plus large que pour les deux études précédentes (recalage de coupes histologiques et CT/IRM). En effet, les blocs N initiaux seront d’un quart de

l'image au lieu d'un huitième. Cela augmentera normalement le bassin de convergence, mais aussi les temps de calcul. Afin d'estimer l'effet de ces paramètres plus importants que la normale, nous effectuons aussi les calculs avec les paramètres décrits dans la partie 5.3.4, c'est-à-dire que les blocs N initiaux auront une taille de un huitième de l'image. Nous utiliserons ce jeu de paramètres sur la base de données #1, nous noterons ces expériences #1'.

Le tableau 5.2 résume les erreurs RMS pour l'angle de roulis, l'angle de lacet, la translation, ainsi que l'écart maximal ϵ entre les deux plans après convergence. Dans la suite de l'étude, nous noterons les trois paramètres comme un triplet, dans l'ordre (roulis, lacet, translation).

base de données	δ_{max} (voxels)	angle de roulis (degrés)	angle de lacet (degrés)	translation (voxels)	ϵ (voxels)
#1	51 voxels	0.04	0.04	0.05	0.11
#1'	42 voxels	0.03	0.04	0.05	0.10
#2	25 voxels	0.11	0.09	0.06	0.13
#3	25 voxels	0.11	0.08	0.07	0.11

TAB. 5.2 – Les erreurs sont doublées entre les expériences avec des images de 128^3 et 64^3 , mais restent cependant très faibles.

On peut remarquer sur la tableau 5.2 que la précision reste inchangée entre #1 et #1', dès lors que l'algorithme a convergé. Cependant, le bassin de convergence a baissé de 51 voxels à 42 voxels, ce qui restent quand même très acceptable, puisque cela représente des paramètres de valeurs (12,12,16) ou (18,18,0), au lieu de (15,15,16) ou (21,21,0). Cela a bien entendu une influence positive sur les temps de calcul, puisque nous baissions le temps de 25%. Notons que les temps de calculs restent toutefois importants, de l'ordre de 45 minutes pour #1 et 34 minutes pour #1' sur un Pentium II 450 MHz. En ce qui concerne l'étude #2, nous remarquons que sous-échantillonner l'image a peu influé sur la qualité de l'estimation du plan lorsque l'algorithme a convergé. Le bassin de convergence est quasiment identique, puisque nous l'avons défini en voxels et que l'image est deux fois plus petite dans chaque direction. De plus, le temps de calcul est devenu très intéressant puisque nous avons une réduction de l'ordre de 93%, représentant sur la machine décrite ci-dessus un temps de 3 minutes. Ce bassin de convergence représente des paramètres de valeurs (15,15,8) ou (21,21,0), donc très proche des paramètres maximaux obtenus avec #1. L'étude #3 confirme notre discussion sur l'influence du biais spatial sur le résultat. En effet, l'algorithme est très robuste au biais et rend l'approche très intéressante pour des images de faibles qualités, sans augmenter les temps de calcul de même valeurs que pour l'étude #2 (3 minutes).

En conclusion, *Aladin* s'adapte très bien au calcul robuste du plan médian sagittal de n'importe quel type d'images médicales, anatomiques ou fonctionnelles. Le compromis précision/rapidité semble être acceptable en sous-échantillonnant l'image, même s'il serait préférable d'étudier une autre approche région afin de pouvoir obtenir des temps de calculs similaires aux études #2 et #3 sans aucun compromis temps/précision.

5.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la première version de notre algorithme de recalage fondé sur une approche d'appariement de régions, c'est-à-dire l'utilisation de primitives iconiques régionales au lieu de primitives iconiques ponctuelles. Nous avons donc pu relâcher l'hypothèse de relation globale des mesures iconiques pour nous placer dans un cadre moins contraignant de relations locales, rendant possible l'utilisation de relations entre les images moins complexes qu'une relation purement statistique par exemple. L'utilisation d'un estimateur robuste s'est révélée très pertinente et nécessaire à la fois pour la robustesse et la précision de notre algorithme **Aladin**. De plus, nous avons montré que notre stratégie multi-échelle permettait d'estimer des déplacements de grande amplitude ainsi que de limiter considérablement les temps de calcul, qui restent quand même trop important dans le cadre du recalage d'images volumiques. De plus, de part sa configuration très modulaire, nous avons pu utiliser très facilement des mesures de similarité ou des estimateurs différents, tout en gardant la même philosophie algorithmique. Nous avons de plus montré comment ce type d'approche pouvait simplement s'expliquer par une méthodologie similaire à l'ICP, on pourrait donc définir **Aladin** comme un "*like-ICP*".

Nous avons montré au travers de trois études que notre approche peut aisément s'adapter à plusieurs types de problèmes de recalage, tel que le recalage de coupes histologiques, la fusion d'images multimodales ou bien l'estimation du plan médian sagittal. Certaines propriétés comme la robustesse au biais spatial ou aux diverses occultations en font un outil de recalage très performant. C'est pour ces raisons qu'il nous semble indispensable de réfléchir sur les différentes possibilités d'améliorations afin de rendre notre méthode plus rapide et même si cela est possible encore plus robuste, afin de pouvoir rendre son utilisation en milieu hospitalier tout à fait envisageable. Le chapitre suivant permet de répondre en grande partie par l'affirmative.

Chapitre 6

Une version pyramidale de l'appariement de régions

Dans ce chapitre, nous présentons une amélioration algorithmique de notre méthode de recalage, afin d'être capable de recaler des images volumiques de haute résolution en un temps

raisonnable. Nous montrerons que notre approche permet d'utiliser une mesure locale de similarité telle que la corrélation linéaire normalisée dans le cadre de recalage d'images médicales multimodales.



Les grandes pyramides de la IV^e dynastie : le roi Snéfrou fit édifier à Dahchour, à quelques kilomètres au sud de Saqqarah, deux très grandes pyramides, la « rhomboïdale » et la pyramide septentrionale (source : <http://www.labalancedes2terres.f2s.com>).

6.1 Vers une méthode plus rapide

Grâce aux trois études menées précédemment, nous avons pu démontrer l'efficacité de notre méthode du point de vue de la robustesse et de la précision. Cependant, cette méthode nécessite des temps de calcul quelque peu prohibitifs pour imaginer son utilisation, en environnement hospitalier par exemple, dans le cadre de la fusion d'images volumiques de haute résolution. Pour cette raison, il nous paraît indispensable de réfléchir à une autre stratégie d'appariement de régions, même si, rappelons-le, notre méthode répond aux diverses propriétés de robustesse et de précision que nous nous étions fixés au début de notre travail.

En analysant les résultats de nos précédentes expériences, nous pouvons mettre en avant que le fait de diminuer la taille des images accélère de manière très importante les calculs et réduit donc les temps d'exécution. En effet, dans le cadre de l'étude de précision de l'algorithme d'estimation du plan médian sagittal, nous avons diminué les temps de calcul de 45 mn à 3 mn en utilisant l'image sous-échantillonnée, et cela tout en restant assez précis et toujours extrêmement robuste. Cette réduction du temps de calcul provient de deux points. Le premier est évidemment le nombre moins important de voxels à traiter. Nous avons divisé l'image par 2 dans toutes les directions, or nous avons démontré que notre temps de calcul était directement proportionnel au nombre de voxels. Nous avons donc un gain de 8 (2^3) pour le temps de calcul. Le deuxième point repose directement sur la stratégie multi-échelle mise en œuvre. En effet, plus notre image a une taille importante et plus nous avons de niveaux (tailles des blocs) différents. Dans notre exemple, nous avons un niveau de moins, avec moins de voxels à traiter à chaque niveau, d'où le facteur 15 entre l'image de 128^3 et celle de 64^3 . Il semble donc intéressant d'utiliser des images sous-échantillonnées afin d'accélérer le calcul. D'autre part, nous ne désirons pas perdre en précision du fait de ce sous-échantillonnage. En effet, si nous utilisons des images de résolution plus faible, nous augmentons la taille réelle de chaque voxel et perdons en précision puisque nous sommes limités dans nos déplacements par la résolution de la grille de voxels. On aurait donc envie d'utiliser les images à basse résolution pour accélérer la convergence et être robuste aux biais ainsi qu'aux artefacts, mais utiliser tout de même les images en haute résolution afin de rester précis. Nous sommes en fait en train de décrire une approche multirésolution, plus exactement une multirésolution par réduction, plus communément appelée *pyramide* d'images (Burt, 1984; Rosenfeld, 1984).

Dans ce chapitre, nous allons décrire les évolutions algorithmiques que nous avons apportées à notre méthode, afin de la rendre plus rapide tout en la maintenant robuste. Nous discuterons tout d'abord du choix de notre stratégie pyramidale, ainsi que de la manière dont nous allons l'intégrer dans notre algorithme. De plus, nous discuterons sur les mesures locales de similarité qui nous semblent les mieux adaptées au contexte pyramidale et sur le réglage de nos différents paramètres vis-à-vis de cette stratégie pyramidale d'appariement de régions.

6.2 Représentation multirésolution

De manière naturelle, la multirésolution peut apparaître du point de vue de la vision humaine sous différentes formes. L'aspect le plus intuitif est la *réduction* de la taille de l'objet suivant la distance à laquelle on se trouve de celui-ci. Suivant cette distance, notre système visuel n'interprétera pas l'objet de la même façon. On peut aussi aborder le problème suivant non pas sa taille mais son contenu et la *netteté* relative de l'objet. Une autre interprétation de la multirésolution peut être alors la *simplification* du contenu de l'objet. Dans ce cas, l'objet ne change pas de taille mais son contenu est de moins en moins riche.

Du point de vue vision par ordinateur, on considère que la représentation multirésolution d'une image est l'obtention d'une série d'images *dérivées* qui contiennent de moins en moins d'informations, en utilisant une des définitions intuitives présentées ci-dessus. Si l'on considère la multirésolution comme un empilement de ces images de résolution différentes, nous obtenons une structure que l'on nomme *pyramide*. Il est important de signaler que le terme pyramide ne signifie pas toujours une réduction progressive de la taille de l'image à chaque niveau, même si pour des raisons de clarté on évite d'utiliser le terme pyramide pour ce type de multirésolution. Il est possible, comme nous allons le voir, d'obtenir des pyramides dont la taille de l'image est constante, mais dont le contenu de chaque niveau est de moins en moins dense. Dans la grande majorité des techniques de multirésolution, chaque résolution, noté souvent *niveau*, est obtenue à partir de la résolution précédente et non à partir de l'image originale. Dans la suite de cette partie, nous allons décrire brièvement les différents types de multirésolution.

6.2.1 Multirésolution par simplification

Dans ce cas, la multirésolution est implicitement liée au détail dans les images. Ces méthodes sont en fait des pyramides doubles, la première est un empilement d'images représentant la projection des différents niveaux à l'échelle de l'image originale, la seconde modélisant l'adjacence des régions. On imagine bien que ce type de pyramide est plutôt utilisé en segmentation d'images¹, puisqu'elle permet de générer un ensemble de segmentations (seconde pyramide) dépendant du niveau de résolution considérée (première pyramide). Or, nous désirons utiliser la multirésolution dans le cadre de la réduction d'informations afin de gagner en temps de calcul. Nous nous intéresserons donc à la multirésolution par réduction, et nous laisserons de côté les techniques de multirésolution par simplification.

Cependant, nous pouvons remarquer que notre algorithme initial est très proche d'une approche de type multirésolution par simplification. En effet, nous ne changeons pas la taille de l'image mais nous jouons sur la taille du bloc. Ceci peut être interprété comme une représentation d'échelle de l'image originale. Plus nous avons une taille de bloc importante et plus nous regardons le contenu de l'image dans sa globalité.

1. Le lecteur intéressé par ces techniques est orienté vers (Bertolino, 1995, Chapitre 4).

6.2.2 Multirésolution par réduction

Ce type de multirésolution revient à considérer le problème de façon spatiale. Dans ce cas, la taille de l'image décroît et provoque une diminution de la résolution. Cette multirésolution fait intervenir un traitement de sous-échantillonnage, accompagné d'un filtrage afin de conserver un maximum d'informations malgré la perte provoquée par ce sous-échantillonnage. Ces techniques sont très utilisées en recalage non-rigide et connaissent toujours actuellement un essor, notamment dû à ses diverses propriétés théoriques (Thévenaz et al., 1998; Hellier et al., 1999; Hellier et Barillot, 2000; Cachier et Pennec, 2000). Nous nous intéresserons donc à ce type de multirésolution qui semble répondre à notre besoin d'accélération de calcul, tout en nous assurant certaines propriétés mathématiques qui rendent ces méthodes pyramidales très attractives.

6.3 Pyramide d'images

Le concept de pyramide a été introduit pour le traitement d'images par Tanimoto et Pavlidis (Tanimoto et Pavlidis, 1975). Les premières applications furent la détection de contours puis rapidement la segmentation. Le lecteur particulièrement intéressé par les pyramides d'images trouvera un descriptif très complet dans le livre de Jolion (Jolion, 1994). Dans la partie suivante, nous définirons quelques termes utiles pour la manipulation des pyramides et nous présenterons celles qui sont les plus utilisées en traitement d'images, c'est-à-dire les pyramides gaussiennes (ou passe-bas) et laplaciennes. Puis, nous discuterons brièvement sur l'utilisation de la pyramide comme un raisonnement hiérarchique, où l'information contenue à chaque niveau circule à la fois de manière ascendante et descendante.

6.3.1 Notations et définitions

Afin de manipuler une pyramide dans un cadre de multirésolution par réduction, nous devons tout d'abord définir quelques termes et introduire quelques notations.

Définition 4 (cellule)

Une cellule est la composante primitive d'une pyramide. Elle correspond au sommet dans le contexte d'un graphe, au pixel, au voxel ou à la région dans le contexte d'une image.

Définition 5 (apex)

L'apex de la pyramide est le niveau le plus élevé. Ce terme est préféré au terme sommet qui est souvent utilisé pour décrire les éléments d'un graphe.

Définition 6 (base)

La base de la pyramide est le niveau le plus bas.

Définition 7 (pyramide)

Une pyramide est un ensemble hiérarchique de cellules. Des tableaux de cellules élémentaires sont

organisés en niveaux. La structure pyramidale est obtenue en agaçant les tableaux dans le sens décroissant de leur taille. Les cellules d'un niveau donné sont issues de cellules du niveau de dessous (c'est-à-dire plus proche de la base), on parlera alors respectivement de père et de fils.

6.3.2 Sous-échantillonnage et convolutions

Afin de créer une pyramide, on peut simplement réduire la taille de l'image d'un facteur quelconque en affectant à chaque cellule père une valeur calculée à l'aide des ses fils, plus ou moins nombreux suivant le taux de réduction de l'information entre deux niveaux. Burt a montré, en utilisant le théorème de Shannon, que la perte minimale d'information se fait en accompagnant le sous-échantillonnage par un filtre passe-bas (Burt, 1981). Ce filtrage est réalisé en convoluant les pixels de l'image avec un masque nommé *noyau*. Ces noyaux sont des approximations discrétisées de fonctions gaussiennes, mais dont les caractéristiques peuvent quelque peu varier suivant l'application. Selon le choix des liens entre cellules, on peut définir plusieurs architectures pyramidales. Les architectures les plus classiques sont la *pyramide binaire*, chaque cellule possède 2 fils et un père, et la *pyramide quaternaire* sans recouvrement, chaque cellule possède 4 fils et un seul père. Nous utiliserons cette dernière architecture dans notre algorithme, qui est d'ailleurs l'architecture la plus couramment utilisée (figure 6.1).

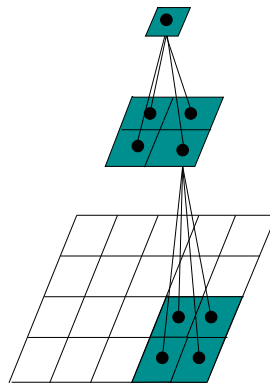


FIG. 6.1 – *Pyramide quaternaire : chaque père possède quatre fils, chaque fils possède un père.*

6.3.3 Pyramide gaussienne

La pyramide gaussienne est la structure pyramidale classiquement utilisée puisque la taille de l'image est physiquement réduite de niveau en niveau (Burt, 1984). De manière classique, la taille de la base de la pyramide est une puissance de 2. Si l'on suppose que l'on utilise une image I de taille $N \times N = 2^n \times 2^n$, les différents niveaux de la pyramide sont obtenus en divisant par 2 la taille de l'image du niveau du dessous. On obtient ainsi une suite d'image I_i de taille $2^{n-i} \times 2^{n-i}$ avec I_0 l'image initiale représentant la base de la pyramide. La pyramide possède donc $\log_2(N) + 1$ niveaux, le niveau 0 étant la base et le niveau $\log_2(N)$ l'apex constitué d'un seul pixel.

Le processus de réduction est effectué par un filtrage et un rééchantillonnage. Le filtre passe-bas utilisé peut être obtenu par un noyau de convolution, dont les coefficients discrets approximent les valeurs d'une courbe gaussienne, ou bien par un filtrage récursif rendant la complexité de celui-ci indépendante de l'écart type σ de la gaussienne (Deriche, 1992). L'intérêt du filtrage gaussien provient surtout de ses propriétés physiques, c'est-à-dire ses propriétés de séparabilité, de normalisation et de symétrie (Lindeberg, 1994). Communément, on choisit l'écart type σ proportionnel à la réduction, en prenant en compte la taille des pixels de l'image. En effet, dans le cadre des images médicales, le pixel ou le voxel représente un rééchantillonnage d'un signal physique, il faut donc faire attention à respecter le théorème de Shannon lors du choix du paramètre de la gaussienne. L'écart type doit en fait être supérieur à $\frac{6r}{\pi}$, avec r la résolution des voxels de l'image (Hellier, 2000, page 35). La figure 6.2 de gauche représente la pyramide gaussienne d'une coupe histologique de taille 512×512 dont nous avons fixé l'apex à une taille de 64×64 .

6.3.4 Pyramide laplacienne

La pyramide gaussienne possède son élément dual nommé la pyramide laplacienne (Burt et Adelson, 1983). Les niveaux de cette pyramide sont calculés en faisant la différence pixel à pixel de deux niveaux successifs de la pyramide gaussienne. Cette différence est réalisée en interpolant l'image du niveau supérieur pour lui donner la taille de l'image du niveau inférieur. Cette pyramide représente la perte d'information entre deux niveaux successifs de la pyramide gaussienne. Comme la pyramide gaussienne est calculée par convolution avec un filtre passe-bas, la pyramide laplacienne est caractéristique de la bande de fréquence (plus le niveau de la pyramide est élevé et moins il faut de bits pour coder les valeurs d'intensité du niveau). Ce type de pyramide, associé à la pyramide gaussienne, est utilisée en compression d'image pour effectuer un transfert progressif (codage entropique) avec une qualité d'image reçue proportionnelle à la quantité d'information transmise. Du point de vue estimation de mouvement, cette pyramide a aussi été utilisée, puisque la pyramide laplacienne représente aussi les contours des objets (Song et al., 1990). La figure 6.2 de droite représente la pyramide laplacienne d'une coupe histologique de taille 512×512 dont nous avons fixé l'apex à une taille de 64×64 .

6.3.5 Processus ascendant ou descendant

Dans le cadre des pyramides d'images, deux types de processus sont utilisés, le processus ascendant et le processus descendant.

Le processus ascendant correspond à une globalisation de l'information. A la base de la pyramide, une extraction locale de l'information est réalisée et transmise à une cellule du niveau supérieur. Celle-ci réalise une fusion des différentes informations reçues des cellules connexes du niveau inférieur. Une propagation par processus itératif est mise en œuvre et l'information gagne en globalité et en abstraction. Ce type de processus est connu sous le nom de *fine to coarse* ou bien *bottom-up*.

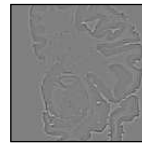
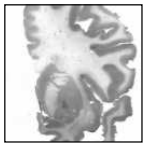
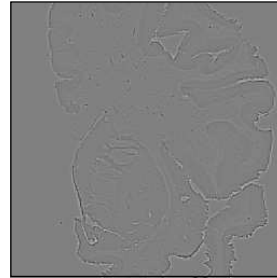
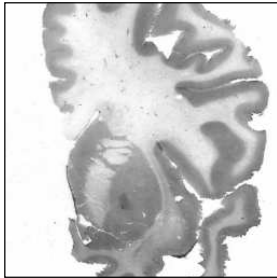
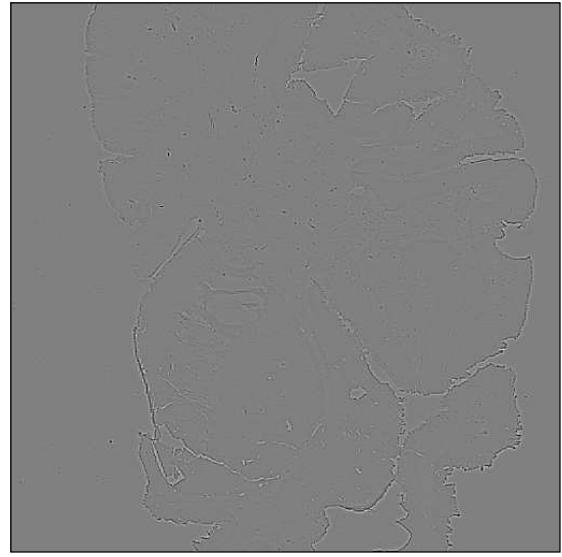
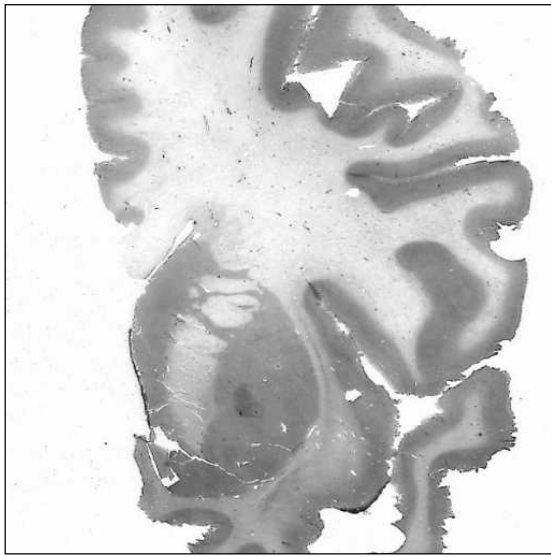


FIG. 6.2 – *A gauche : pyramide gaussienne d'une coupe histologique d'une partie d'un hémisphère cérébral humain; à droite : pyramide laplacienne de la même image, élément dual de la pyramide gaussienne.*

Le processus descendant correspond à la propagation d'une information vers les niveaux inférieurs. Le but étant de diffuser une information globale vers les niveaux inférieurs afin de lui fixer des limites. Le raffinement de l'information, processus plus connu sous le nom de *coarse to fine* ou *top-down*, est une des caractéristiques des processus descendants. Une approximation grossière peut être effectuée et raffinée au fur et à mesure que l'on progresse vers les niveaux inférieurs.

Dans le cadre d'un algorithme de recalage, le processus *bottom-up* ne semble pas adapté puisque l'on désire bien effectuer une approximation grossière de notre transformation puis la raffiner, ce qui correspond à un processus *top-down*.

6.4 Description algorithmique

Dans notre algorithme de recalage, nous désirons donc utiliser une pyramide d'images quaternaire. Nous utiliserons pour l'instant une pyramide gaussienne, dont la convolution est réalisée par filtrage récursif. Comme nous l'avons précisé dans la partie 6.2.1, notre algorithme initial est très proche d'une approche de type multirésolution par simplification (au lieu de modifier la taille de l'image, nous modifions la taille du bloc). Plus précisément, dans notre première approche, nous divisons notre bloc par 2. Or, dans une approche pyramidale par réduction, cela revient à changer de niveau par un processus descendant, en multipliant l'image par 2. Ce parallèle rend la modification à apporter évidente. En effet, au lieu de changer la taille du bloc, nous changerons la taille de l'image. En d'autres termes, utiliser un bloc de grande taille dans notre première version revient à regarder l'image de manière plus globale, c'est-à-dire que lorsque nous utilisons la taille maximale de bloc (*i.e.* 1/8 de la taille de l'image), nous sommes à l'apex de notre pyramide par simplification. Et, lorsque nous utilisons la taille minimale de bloc, nous sommes à sa base.

Nous avons fixé la taille finale des blocs à 4×4 pour les coupes histologiques et $4 \times 4 \times 4$ pour les images volumiques. Nous utiliserons donc un bloc de cette taille à la base de la pyramide et d'ailleurs à tous les niveaux de notre pyramide. Du point de vue estimation de mouvement, nous divisons l'image par 2 à chaque niveau, donc nous multiplions par 2 l'amplitude du mouvement. Rechercher des déplacements avec un bloc de 4×4 pixels à un niveau i donné revient donc à estimer un mouvement d'amplitude $2^{i+2} \sqrt{2}$ (le niveau 0 correspond à l'image initiale).

6.4.1 Création des pyramides d'images volumiques

Considérons deux images 3D de taille $X \times Y \times Z$ que nous désirons mettre en correspondance, nous noterons (x,y,z) les positions sur la grille de voxels des images. Nous calculons tout d'abord une pyramide d'images pour l'image source et l'image cible. Dans un cadre pyramidal, la taille de nos images doit être une puissance de 2 dans toutes les directions. En utilisant $\log_2(X)$, $\log_2(Y)$ et $\log_2(Z)$, nous connaissons le nombre de niveaux dans chaque direction. Ces nombres peuvent bien sûr ne pas être entiers. Nous utiliserons leur partie non entière afin d'estimer l'écart type de notre filtrage gaussien pour se ramener à des images de taille $2^{n_x} \times 2^{n_y} \times 2^{n_z}$, avec n_x , n_y et n_z le nombre de niveaux dans chacune des directions. Si l'image n'est pas isotrope, alors le filtrage gaussien sera

lui-même anisotrope, ce qui permettra de prendre en compte la résolution spatiale. Nous aurons donc une pyramide quelque peu différente d'une pyramide gaussienne standard. En effet, la base de notre pyramide sera de taille $X \times Y \times Z$ quelconque et le niveau suivant sera la puissance de 2 la plus proche dans toutes les directions.

Nous avons maintenant nos deux pyramides, il ne nous reste plus qu'à définir leur apex respectif. Si nous prenons exemple sur les réglages des paramètres de notre premier algorithme, nous avons choisi une taille initiale de bloc représentant $1/8$ de l'image. De plus, pour des raisons statistiques, nous avons fixé la taille minimale du bloc à 4^3 (voir la partie 5.3.4). En utilisant ces deux informations (taille initiale et minimale), nous pouvons connaître l'apex de la pyramide afin d'estimer des mouvements de même amplitude que dans notre première version. Pour simplifier le problème, nous ne considérerons pas le passage entre la base et le niveau supérieur. Cela ne nuira pas à l'algorithme puisque l'on estimera en fait un niveau de plus que prévu. En considérant que le bloc augmente d'une taille de 2 à chaque niveau dans notre algorithme initial, nous aurons alors autant de niveaux que de puissance de 2 entre le bloc initial et final. Si par exemple notre bloc initial a une taille de 32^3 dans l'algorithme 4, nous aurons donc 4 niveaux dans notre pyramide, auxquels il faut ajouter le niveau formant la base, si bien sûr l'image n'est pas une puissance de 2.

6.4.2 L'étape d'appariement de régions et l'estimation de la transformation

Comme pour la première version d'*Aladin*, nous découpons notre image source en un ensemble de blocs. Ces blocs sont donc notés \mathcal{B} dans l'image source I et \mathcal{B}' dans l'image cible J , de taille identique $N = 4^3$. Nous recherchons alors les meilleurs correspondants dans l'image cible d'un ensemble de blocs \mathcal{B} de l'image source, pour un critère de similarité donné. Chaque couple de blocs sera stocké par la position de son centre, dont l'ensemble définira un champ de vecteurs entre nos deux images. Nous avons les mêmes paramètres à régler, c'est-à-dire le voisinage de recherche Ω , la densité du champ de vecteurs Δ et la résolution du champ de vecteurs Σ . Nous avons donc le même algorithme d'appariement de régions que celui présenté dans la partie 5.3.1.

En ce qui concerne l'estimation de la transformation, nous pouvons garder notre choix précédent, c'est-à-dire utiliser un estimateur *LTS* raffiné par un *RLS*. Notre transformation sur la grille de voxels sera dépendante du niveau de la pyramide, c'est pourquoi nous estimons notre transformation en coordonnées réelles (mm). De cette manière quel que soit le niveau de la pyramide, nous pouvons composer nos transformations successives dans le repère réel, puis utiliser la taille des voxels associée au niveau afin de propager la transformation. Utiliser les transformations dans le repère réel est d'ailleurs très classique en recalage d'images. En effet, nous avons utilisé la même stratégie dans notre premier algorithme afin de prendre en compte la possible anisotropie des voxels dans le calcul de la transformation. Pour des raisons de clarté, nous avons préféré ne pas discuter de ce point dans la présentation initiale de l'algorithme.

6.4.3 Réglage des différents paramètres

Comme dans notre première version d'Aladin, le réglage des paramètres de l'algorithme assurera à la fois sa précision et sa robustesse, ainsi que l'assurance de converger à un niveau donné et sera aussi déterminant vis-à-vis des temps de calcul.

Réglage de Ω et Σ

Nous avons maintenant une taille de bloc fixée. De ce fait, nous pouvons imaginer que les paramètres n'évoluent pas. C'est le cas pour Σ et Ω qui seront fixés à $\Sigma = 1$ et $\Omega = 4$. C'est en effet les paramètres souhaités lorsque l'on calcule le dernier niveau de notre première version. Nous serons exhaustifs dans notre recherche locale car la précision dépend de la résolution proprement dite de l'image. C'est d'ailleurs en raison de cette analogie avec la résolution des images que nous avons nommé Σ *résolution du champ de vecteurs*. En ce qui concerne Ω , nous avons simplement considéré les mêmes arguments de convexité locale que précédemment (voir la section 5.3.3).

Réglage de Δ

Le paramètre Δ doit quant à lui varier, puisque dans le cas contraire nous aurions un champ de vecteurs avec une densité constante. Si nous fixons Δ à une valeur très basse, nous calculerons un champ quasiment dense à tous les niveaux. Inversement, si nous fixons Δ à une grande valeur, nous calculerons un champ très épars à tous les niveaux. Du point de vue précision, nous aimerions fixer Δ à une valeur faible. Seulement, nous perdrons en temps de calcul ce que nous comptons gagner par le biais de la pyramide. Dans ce cas, nous pouvons utiliser notre stratégie initiale, consistant à affiner la densité du champs proportionnellement à la précision recherchée. Lorsque nous sommes à l'apex de la pyramide, la quantité d'information est très faible, ce qui nous amène à devoir considérer une densité de champs de vecteurs la plus importante possible afin d'être robuste, d'où $\Delta = 1$. Nous pouvons par exemple diviser par 2 notre densité à chaque niveau afin d'avoir un champs de vecteur moins dense mais plus précis du fait de l'augmentation de la résolution spatiale. Cependant, dans notre stratégie pyramidale, nous avons préféré utiliser une autre technique, visant à utiliser cette fois-ci une connaissance *a priori* des images afin de sélectionner des primitives régionales d'intérêt. Nous utiliserons des amers iconiques dépendant du niveau de la pyramide et nous permettant de n'utiliser que les parties les plus informatives des images. Par rapport à l'algorithme initial, l'équirépartition spatiale des vecteurs ne sera plus conservée. Soulignons que Jolion a proposé un principe assez proche, d'extraction de zones d'intérêt dans un contexte pyramidal avec utilisation de M-estimateurs, dans le cadre de l'estimation de mouvement (Jolion, 1992).

6.4.4 Sélection de primitives régionales d'intérêt

Nous désirons utiliser les zones de nos images contenant le plus d'informations. De cette manière, nous pouvons rejeter facilement certaines parties de l'image ne contenant que du bruit ou bien du

fond. Si une région est quasiment constante, nous cherchons dans l'image cible une région elle-même quasiment constante. Or, les images représentant un signal physique, la variation spatiale d'intensité est en générale assez lente. De ce fait, le voisinage dans lequel nous recherchons cette correspondance a une forte probabilité d'être lui-même quasiment constant en intensité. Alors, la mesure de similarité associant les deux blocs mis en correspondance pourra être forte tout en étant peu informative. En effet, il est très probable que plusieurs blocs dans cette région aient la même mesure de similarité. Il y a donc fort à parier que cet appariement soit un faux positif et classé comme vecteur aberrant par notre estimateur robuste. Nous aurons donc perdu du temps en le calculant, puisque nous aurions pu savoir à l'avance que le bloc en question était peu informatif.

Mesurer l'information contenue dans un bloc

La technique qui nous vient tout de suite à l'esprit est l'utilisation de la variance locale. En effet, la variance permet de mesurer l'aspect informatif d'une région. Dans le cas d'une région quasiment constante, la variance d'intensité est faible, ce qui permet de rejeter à l'avance la zone de l'image sans avoir à calculer le vecteur. Cette technique demande le réglage d'une valeur minimale de variance, ce qui peut s'avérer aussi difficile que le réglage d'une distance de coupure pour un M-estimateur. Pour cette raison, au lieu d'utiliser un seuil, nous préférons utiliser un pourcentage. C'est-à-dire qu'à un niveau donné, nous calculerons toutes les variances locales pour des blocs d'une taille de 4^3 dans l'image source et nous les ordonnerons par ordre décroissant. Nous sélectionnerons alors les $v\%$ premiers de cette liste, où la quantité v dépendra du niveau de la pyramide. Par cette sélection, nous obtenons une liste de points correspondant aux coins des blocs dont nous désirons calculer les correspondants. Cette technique de sélection a d'ailleurs été utilisée pour le recalage rigide par plusieurs auteurs, dont notamment (Weese et al., 1999; Rösch et al., 2000). Notons aussi que dans le cadre d'un algorithme stochastique d'optimisation de l'information mutuelle, Viola utilise un ensemble de voxels tirés aléatoirement dans l'image, afin d'accélérer les calculs (Viola, 1995; Viola, 1997). Ces voxels sont d'ailleurs réactualisés à chaque nouvelle itération, comme nous réactualiserons notre liste à chaque itération².

Réglage de la quantité d'informations par niveau

Afin d'avoir des temps de calcul acceptables, nous désirons faire varier la valeur du pourcentage. Pour cela, nous nous inspirons de la manière dont nous avons fait évoluer précédemment Δ . A l'apex de la pyramide, nous utiliserons la totalité de l'image, puis nous diviserons par deux cette quantité à chaque niveau. Il faut cependant prendre garde d'utiliser une quantité minimale d'information qui reste pertinente quel que soit le niveau de la pyramide. En effet, si nous utilisons des images de haute résolution, nous aurons beaucoup de niveaux. Nous risquons alors d'avoir un faible pourcentage à la base de notre pyramide. Dans (Weese et al., 1999; Rösch et al., 2000), les auteurs utilisent une quantité fixe représentant 10% de l'image (cette quantité est fixe car ils n'utilisent pas de schéma

2. Cela afin d'être assuré que nous sélectionnons toujours des blocs dans la zone de recouvrement des images.

pyramidal). Par expérience, cette quantité nous a semblé trop faible, notamment dans le cas où nous désirons recalibrer des images artefactées, comme par exemple une fusion histologie/IRM. Dans un contexte pyramidal, un artefact sera de plus en plus visible lorsque l'on se rapprochera de la base de la pyramide. Or, un artefact a en général une variance forte et fera donc partie des blocs sélectionnés. Nous risquons de perturber le recalage si plus de 50% des blocs sélectionnés sont en fait des artefacts. Pour cette raison, nous avons fixé la quantité d'informations minimale à 20% de l'image, nous permettant d'avoir une marge de manœuvre plus importante et d'être toujours robuste.

6.5 La mesure de similarité appropriée au contexte pyramidal

Dans le cadre du recalage d'images multimodales, nous avons utilisé initialement le rapport de corrélation. Le rapport de corrélation fournit une relation fonctionnelle entre les intensités des images. Nous avons déjà mis en avant que nous sommes localement en présence de seulement quelques tissus différents, ce qui entraîne que la relation entre les intensités sera localement plus simple. Nous avons aussi remarqué que plus l'échelle (taille des blocs) à laquelle nous regardons l'image est importante, plus la relation entre les intensités devient complexe. Dans l'annexe A de la thèse d'Alexis Roche, l'auteur présente la relation entre le rapport de corrélation et la corrélation linéaire. Il montre que lorsque la relation entre les intensités devient affine, la corrélation linéaire et le rapport de corrélation représentent la même mesure de liaison entre les intensités. Théoriquement, nous pouvons donc continuer à utiliser le rapport de corrélation comme mesure de similarité locale. Cependant, d'un point de vue statistique, nous avons peu d'informations pour calculer le rapport de corrélation, qui contient plus de paramètres à estimer que la corrélation linéaire. Il semble donc acceptable de considérer que notre relation soit localement affine et ainsi calculer une corrélation linéaire locale. Cela permet aussi de réduire le nombre de paramètres et ainsi d'être plus robuste dans leur estimation³. De récents travaux ont d'ailleurs démontré que l'hypothèse de relation affine locale permettait notamment de réaliser la fusion MR/CT (Netsch et al., 2001).

6.6 Synthèse du nouvel algorithme

Nous pouvons maintenant définir l'algorithme 5, deuxième version de notre méthode d'appariement de régions. Nous présentons l'algorithme d'appariement de régions pour un niveau donné de la pyramide. L'algorithme est présenté avec des images 2D afin d'alléger l'écriture. Un schéma simplifié de notre méthode est présenté en figure 6.3.

3. Pour le rapport de corrélation nous devons estimer un nombre de paramètres égal au nombre de classes d'intensité dans le bloc de l'image source, alors que pour la corrélation linéaire nous n'avons que 2 paramètres à estimer pour 4³ mesures.

Algorithme 5 (Aladin: appariement de régions version 2)

Require: deux images de même tailles $X \times Y$ I et J

une liste L vide pour stocker le champ de vecteurs

- 1: $N_x = N_y = 4$; $\Omega = N$; $\Sigma = 1$; $T = \text{Id}$;
 - 2: On sélectionne N_{blocs} par un calcul local de variance
 - 3: **for** $i = 1..N_{blocs}$ **do**
 - 4: On considère le bloc \mathcal{B}_i de I , avec (x,y) les coordonnées du coin: on cherche son meilleur correspondant
 - 5: **for** $(k = x - \Omega_x; k \leq x + \Omega_x; k = k + 1)$ **do**
 - 6: **for** $(l = y - \Omega_y; l \leq y + \Omega_y; l = l + 1)$ **do**
 - 7: On calcule la mesure de similarité \mathbf{C}_{xy}^{kl} entre \mathcal{B}_i et \mathcal{B}'_{kl} un bloc de J
 - 8: **end for**
 - 9: **end for**
 - 10: $(k_{res}, l_{res}) = \arg \max_{k,l} \mathbf{C}_{xy}^{kl}$
 - 11: On garde l'appariement trouvé: $\left[\left(x + \frac{N_x}{2}, y + \frac{N_y}{2} \right), \left(k_{res} + \frac{N_x}{2}, l_{res} + \frac{N_y}{2} \right) \right]$
 - 12: et on le stocke donc la liste L
 - 13: **end for**
-

6.7 Pyramide sans convolution

Comme nous le constaterons dans la section 6.8 nous obtenons de bons résultats avec la pyramide gaussienne. Cependant, nous avons remarqué que nos résultats variaient très peu en utilisant seulement un sous-échantillonnage de l'image, c'est-à-dire en prenant un voxel sur n de l'image initiale, avec n le niveau de la pyramide (on considère dans ce cas que n est égal à 1 à la base de la pyramide). De plus, il s'avère même dans certains cas, que l'on gagne en robustesse en utilisant seulement le sous-échantillonnage. Cela va d'ailleurs dans la direction des travaux d'Alexis Roche, où il utilise les voxels dont les coordonnées selon chaque axe sont des multiples de facteurs entiers (f_x, f_y, f_z) , afin d'estimer son histogramme conjoint et ainsi accélérer le calcul (Roche, 2001, page 24). Il semble vraisemblable que même si on rend plus convexe le paysage d'énergie de la mesure de similarité globale en convoluant l'image par un noyau gaussien, on perd l'hypothèse d'indépendance statistique des voxels. On perturberait alors la mesure de similarité locale par la convolution, qui rendrait dépendants localement les voxels et entraînerait l'augmentation de faux positifs dans les appariements (on se retrouverait dans la situation présentée dans le paragraphe 6.4.4). C'est un point qu'il faudrait certainement étudier plus en détails.

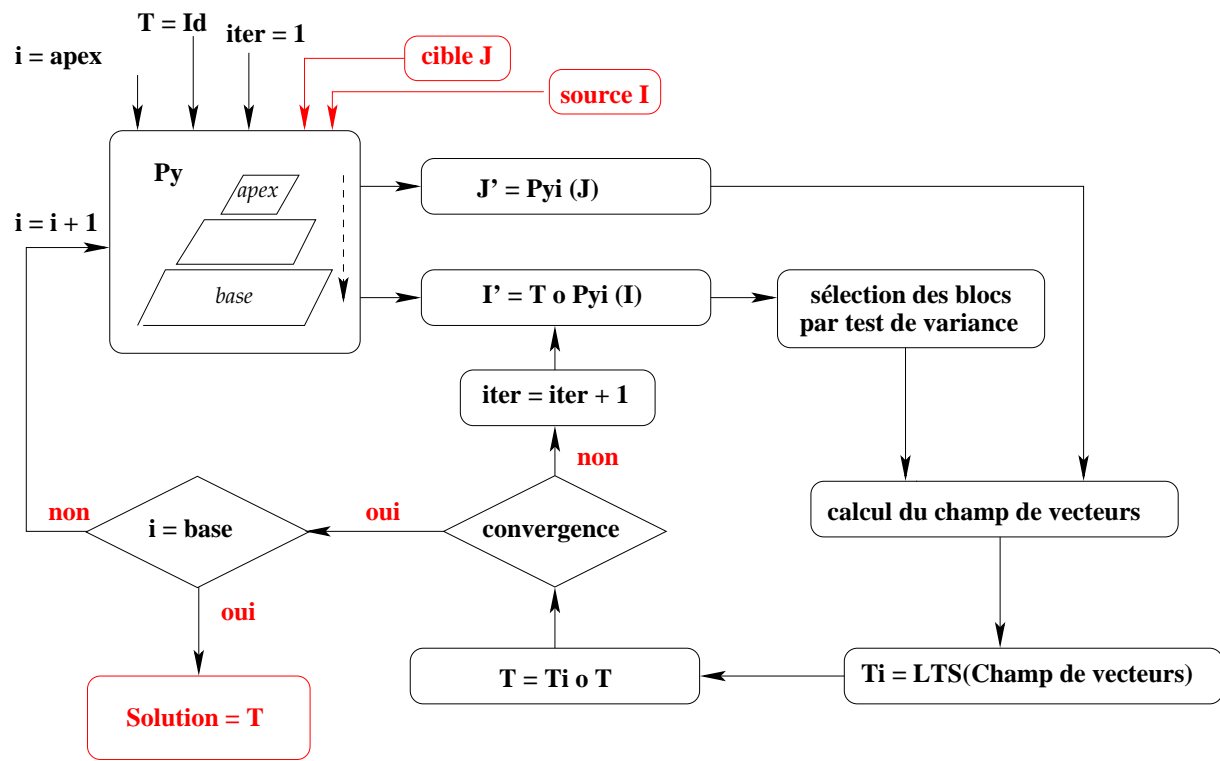


FIG. 6.3 – Algorithme simplifié de notre approche pyramidale.

6.8 Etude de précision et de robustesse

Afin d'évaluer la précision de notre algorithme, nous devons pour cela recalibrer des jeux d'images volumiques multimodaux dont nous connaissons la mesure étalon⁴. Cela permet de comparer directement les transformations trouvées par l'algorithme avec ces mesures et calculer une erreur, généralement exprimée en mm, entre la transformation évaluée et la mesure étalon. Nous désirons donc effectuer une étude rétrospective, c'est-à-dire calculer des transformations rigides entre des images multimodales dont on connaît par avance la solution. Il est très difficile de mettre en œuvre ce type d'étude, car il faut pour cela créer une base de données d'images, commune à toutes les équipes de recherche désirant évaluer la qualité de leurs algorithmes de recalage. Ces bases de données sont pourtant primordiales, car elles permettent aux chercheurs ainsi qu'aux médecins d'avoir l'assurance que l'algorithme qu'ils comptent utiliser, dans un contexte hospitalier par exemple, est suffisamment précis pour leur type de problème. Actuellement, la seule base de données existante a été créée en 1995 par l'université Vanderbilt (Etats-Unis), dans le cadre de l'évaluation des algorithmes de recalage rigide, projet mis en place par Fitzpatrick⁵. Notons que récemment, plusieurs équipes de recherche ont commencé une nouvelle étude rétrospective, en s'inspirant de la base de données

4. Le terme généralement employé est l'expression anglophone *gold standard*.

5. Les images et les transformations font partie du projet "Evaluation of Retrospective Image Registration", National Institute of Health (NIH), No 1 RO1 NS33926-01, responsable J. Mickael Fitzpatrick, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA.

Vanderbilt, afin d'évaluer la qualité des algorithmes de recalage non-rigide (Hellier et al., 2001). Cette étude, encore à ses débuts, répond à un besoin croissant des chercheurs et des médecins, sur la nécessité de valider ce type de méthode.

6.8.1 La base de données Vanderbilt

Cette base de données a permis l'étude comparative d'un grand nombre de techniques de recalage (West et al., 1997). A cause l'essor important de la physique de l'IRM, cette base de données ne représente plus exactement la réalité d'imagerie actuelle. En effet, la taille des voxels est nettement plus importante que ce que l'on peut obtenir maintenant, notamment en ce qui concerne l'épaisseur des coupes. C'est pourquoi il est important de relativiser les résultats obtenus, puisque l'on peut par exemple obtenir une précision de l'ordre de 2 mm tout en considérant être sub-voxélique (l'épaisseur des coupes atteint jusqu'à 8 mm pour certaines images). Cependant, cette base reste encore le meilleur moyen d'effectuer une étude rétrospective en recalage rigide.

Les différentes modalités

La base originale contient cinq modalités d'images acquises pour neuf patients : des images scanner, des image TEP, des images IRM pondérées en T1, T2 et DP (densité de protons). Pour chacune des images IRM, il a été ajouté une image corrigée, que l'on note T1 cor, T2 cor et DP cor. Ces images ont été corrigées afin de réduire les distorsions dues principalement à l'inhomogénéité du champ magnétique. En fait, même si le champ magnétique était parfaitement homogène dans l'antenne de la machine, le patient lui-même crée des distorsions à cause de sa propre inhomogénéité moléculaire (Desgrez et al., 1994). Ces distorsions sont de l'ordre de 2 mm, ce qui peut devenir un problème important en neurochirurgie. En utilisant deux acquisitions simultanées, avec des gradients inversés, l'équipe de Vanderbilt a mis au point une technique de correction⁶, utilisée en routine sur certains scanners de General Electric (Chang et Fitzpatrick, 1992).

Le tableau 6.1 présente un récapitulatif des différentes acquisitions disponibles pour chaque patient. L'épaisseur des coupes est de 4 mm pour les images CT et de 8 mm pour les images TEP. Ces informations ainsi que la taille des images sont répertoriées dans le tableau 6.2.

Cette base de données a été étendue avec quatre patients supplémentaires que nous n'avons pas ajouté à cette étude. En effet, les acquisitions de ces patients sont d'une résolution différente et auraient tendance à sous-évaluer les erreurs médianes que nous calculerons ultérieurement. Nous pourrions bien sûr effectuer une étude indépendante de ces quatre patients, mais nous n'avons malheureusement pas les mesures étalons associées.

6. Le lecteur particulièrement intéressé par les techniques de correction de distorsions par physique de l'IRM est renvoyé sur les très bons travaux de (Jezzard et Balaban, 1995; Jezzard, 2000). Notons que ces problèmes sont devenus cruciaux depuis l'utilisation d'IRM à 3 Teslas en IRM anatomique, mais surtout en IRM fonctionnelle.

patient	CT	TEP	T1	T1 cor	T2	T2 cor	DP	DP cor
# 1	x	x	x	x	x	x	x	x
# 2	x	x	x	x	x	x	x	x
# 3	x		x	x	x	x	x	x
# 4	x		x	x	x	x	x	x
# 5	x	x	x	x	x	x	x	x
# 6	x	x	x		x	x	x	x
# 7	x	x	x	x	x	x	x	x
# 8		x	x		x		x	
# 9		x	x		x		x	

TAB. 6.1 – Tableau récapitulatif des données de la base originale de Vanderbilt.

Image	Taille	Voxels (mm)	Orientation
CT	512 × 512 × 30	0.65 × 0.65 × 4.00	axiale
IRM	256 × 256 × 25	1.25 × 1.25 × 4.00	axiale
TEP	128 × 128 × 15	2.59 × 2.59 × 8.00	axiale

TAB. 6.2 – Tableau récapitulatif des tailles moyennes des images et des voxels de la base originale de Vanderbilt.

Description des expériences

Nous avons suivi le protocole décrit sur le site web du projet Vanderbilt ⁷, c'est-à-dire que nous avons réalisé le recalage des images scanner et TEP avec chacune des six images IRM (T1, T1 cor, T2, T2 cor, DP, DP cor). Nous avons donc 41 recalages CT/MR et 35 recalages TEP/MR à réaliser. Afin de quantifier la précision de notre algorithme de recalage, nous devons être à même de comparer nos résultats avec les mesures étalons. Pour cela, nous avons défini huit points d'intérêt sur nos images, représentant les huit coins d'une boîte englobante. Ce cube est approximativement centré autour de la tête du patient et représente un volume de 50% de l'image initiale (voir la figure 6.4). Puis, nous avons calculé l'erreur commise aux huit coins de ce cube, entre notre transformation et la mesure étalon. La mesure la plus adaptée et la plus simple pour quantifier l'erreur est certainement l'erreur RMS ⁸ entre les huit coins C_1, \dots, C_8 de ce cube, définie comme suit :

$$RMS(T_{\text{Aladin}}) = \sqrt{\frac{1}{8} \sum_{i=1}^8 \|T_{\text{Vanderbilt}} \cdot C_i - T_{\text{Aladin}} \cdot C_i\|^2}.$$

7. <http://www.vuse.vanderbilt.edu/~jayw>

8. RMS: Root Mean Squared.

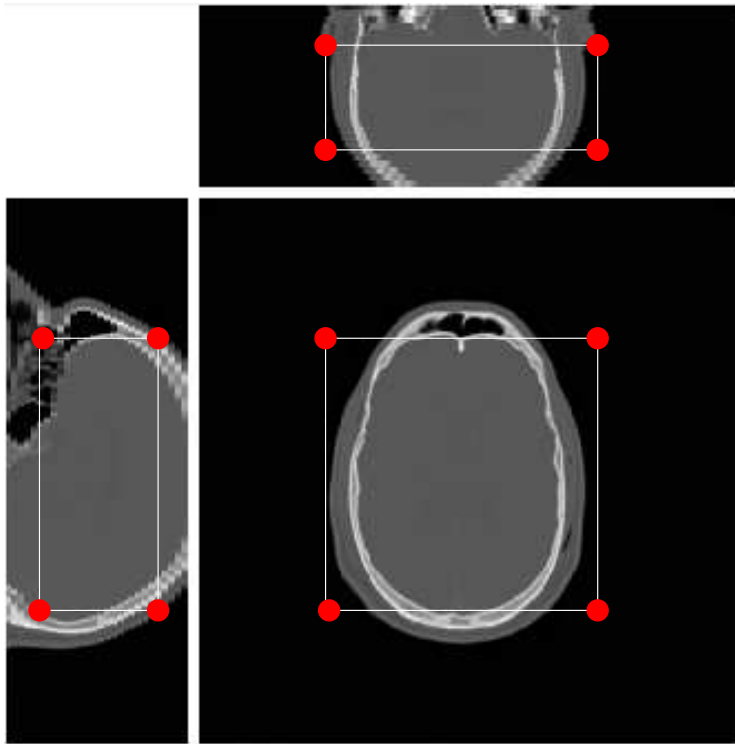


FIG. 6.4 – Acquisition volumique d’une image CT du premier patient de la base de données; au centre : coupe axiale; à gauche : coupe sagittale; en haut : coupe coronale. Le cube en blanc représente une zone d’intérêt d’une taille de 50% de l’image dans les trois directions. Les points rouges sur la figure, représentant les huit coins de ce cube, ont été utilisés comme points de repère afin de calculer la RMS de nos différents recalages.

Comme nous pouvons le constater sur la figure 6.4, nos points n’ont aucune réalité anatomique. Il serait d’ailleurs très intéressant d’utiliser exactement les mêmes points que ceux présentés dans (West et al., 1997), afin de pouvoir comparer nos erreurs avec les autres méthodes. En effet, nos points sont pour la plupart plus éloignés du centre de l’image que ceux utilisés dans la validation de Vanderbilt. Nous obtiendrons donc des erreurs un peu plus grandes que si nous avons utilisé ces points anatomiques, puisque nous avons calculé la transformation Vanderbilt en utilisant comme convention que le centre de rotation était exprimé au centre de l’image et non au coin (cela afin de rendre indépendant la translation et la rotation).

Réglage des paramètres de l’algorithme

Afin d’évaluer de manière la plus consistante possible notre algorithme, nous avons réalisé l’ensemble des expériences avec les mêmes paramètres, et de manière complètement automatique (nous n’avons pas repris certains recalages après échec de l’algorithme). Effectivement, nous aurions pu changer les paramètres de notre algorithme, comme le nombre de niveaux de la pyramide, ainsi que le(s) seuil(s) définissant des régions d’intérêt.

En effet, nous pouvons utiliser un masque sur nos images, qui nous permettra de ne considérer que des régions d'intérêt (ce masque peut être défini par seuillage, et nous l'utilisons par exemple pour ne pas prendre en compte le fond dans nos calculs, ce qui permet d'accélérer encore les temps de calcul). En particulier, pour nos expériences, nous avons simplement considéré que la classe d'intensité nulle ne représentait pas de mesure physique proprement dite, nous l'avons donc exclu de nos calculs.

Dès lors, nous devons modifier légèrement notre algorithme afin de prendre en compte ce masque. En effet, il est clair qu'un bloc totalement inclus dans le masque doit être considéré pour la recherche de correspondants, alors qu'un bloc totalement à l'extérieur doit en être exclu. Cependant, un certain nombre de blocs seront évidemment à *cheval* sur le masque et son complémentaire. Ces blocs sont très importants car ils peuvent se situer sur des contours des objets, et vont donc apporter une information précieuse pour la mise en correspondance : ils ne faut donc pas les exclure sans discernement. Toutefois, s'ils ne contiennent que peu de points du masque, il est également évident qu'ils vont perturber le champ de vecteurs.

L'idée est donc de considérer que lorsqu'un bloc contient un certain pourcentage de voxels contenus dans le masque, nous acceptons ce bloc, et nous le rejetons sinon. Par exemple, si nous désirons ne pas prendre en compte l'intensité nulle, nous pouvons tolérer que moins de 50 % des intensités des voxels d'un bloc soient inférieures ou égales à l'intensité nulle. Cette astuce s'est révélée très utile et surtout très efficace. De cette manière nous pouvons par exemple imaginer appliquer un seuil haut et un seuil bas de façon indépendante sur nos deux images, tout en conservant une continuité spatiale de l'information.

Afin de comprendre l'intérêt de la pyramide, avec et sans convolution, nous avons réalisé nos expériences pour les deux cas. De plus, afin de se rendre compte de l'intérêt de l'utilisation d'une connaissance *a priori* dans l'estimation de la transformation, nous avons aussi réalisé nos expériences avec l'estimateur LTSw, en utilisant la mesure de similarité locale comme pondérateur. En effet, il nous a semblé judicieux d'utiliser la force de la mesure de liaison comme mesure de confiance de notre appariement. L'utilisation du LTSw pourra aussi nous éclairer sur l'influence de la convolution vis-à-vis de la mesure de similarité. En effet, si l'estimation LTSw est plus mauvaise que l'estimation LTS dans le cadre de la pyramide gaussienne, il est alors fort probable que la convolution perturbe quelque peu la vraisemblance statistique de la mesure. Nous espérons surtout prouver que l'utilisation d'une connaissance *a priori* améliore la qualité recalage. De plus, du point de vue théorique, en injectant la mesure de similarité dans le calcul de la transformation, nous relient les deux étapes de l'algorithme qui étaient initialement indépendantes. De cette manière, nous nous rapprochons encore plus d'un schéma classique de type ICP.

Pour l'ensemble des expériences, nous avons utilisé **Aladin** avec les paramètres suivant :

- pyramide, avec ou sans convolution,
- corrélation linéaire locale ou rapport de corrélation local,
- utilisation d'un masque pour la classe d'intensité nulle,

- estimateur LTS et LTSw,
- rééchantillonnage trinéaire.

Les différents recalages ont été réalisés de manière complètement automatique sur un Pentium III 933 Mhz. Le temps de calcul pour le recalage CT/MR est en moyenne de 2 minutes et celui du recalage TEP/MR de l'ordre de 30 secondes.

6.8.2 Présentation des résultats

Les erreurs de recalage (RMS) sont représentées graphiquement pour chacun des couples de modalités et synthétisées dans les tableaux 6.3 et 6.6 par la moyenne quadratique et la médiane pour l'ensemble des patients. Nous avons de plus calculé l'erreur RMS dans chacune des directions, afin d'estimer l'influence de la résolution des voxels par rapport à l'erreur. Nous avons noté ces erreurs Δ_x , Δ_y et Δ_z , synthétisées dans les tableaux 6.4 et 6.7 respectivement pour les recalages CT/MR et TEP/MR avec l'estimateur LTS. Ces erreurs sont aussi calculées pour l'estimateur LTSw, rapportées dans les tableaux 6.5 et 6.8.

Pour chaque couple de modalités, nous avons associé les erreurs de recalage avec l'estimateur LTS et l'estimateur LTSw, respectivement en haut et en bas des différentes figures. Chaque figure est décomposée en quatre colonnes, représentant respectivement de gauche à droite, la corrélation linéaire locale avec pyramide sans convolution (CC), la corrélation linéaire locale avec pyramide gaussienne (CCF), le rapport de corrélation local avec pyramide sans convolution (CR) et le rapport de corrélation local avec pyramide gaussienne (CRF). Nous avons de plus représenté la moyenne quadratique (symbolisée par un cercle) et la médiane (symbolisée par un carré) sur chacun des graphes.

6.8.3 Analyse des résultats

On peut remarquer une baisse de l'erreur de Δ_z (épaisseur des coupes) pour l'ensemble des recalages avec les images IRM corrigées. Cependant, l'erreur globale Δ ne semble pas plus faible pour les images IRM corrigées. L'erreur semble seulement répartie de manière plus uniforme suivant les trois directions pour les images corrigées. Nous pouvons d'ailleurs remarquer que nous sommes limités en précision par la taille maximale des voxels des images.

6.8.3.1 Recalage scanner/IRM

Dans le cadre de la fusion CT/IRM, nous sommes limités dans les directions x et y par la résolution de l'IRM (1.25 mm pour l'IRM contre 0.65 mm pour le CT), et limités dans la direction z par la résolution des deux images (4 mm pour le scanner et les images IRM). En effet, si l'erreur dans chaque direction est inférieure à la résolution maximale du voxel, nous pouvons considérer notre recalage comme subvoxélique. De ce fait, il est particulièrement difficile de comparer des erreurs de 1.5 mm et 2 mm en Δ_z lorsque la taille du voxel est de 4 mm, c'est pourquoi l'information nous semble plus pertinente en analysant indépendamment l'erreur suivant chaque axe. Dans ce

cas, si l'erreur suivant x et y est inférieure à 1.25 mm et l'erreur suivant z est inférieure à 4 mm, alors nous pouvons réellement conclure que notre recalage est subvoxélique.

Couple CT/T1, figure 6.5 On remarque que le résultat est très peu influencé par le choix des paramètres (mesure, pyramide, estimateur). Cependant, les résultats sont légèrement meilleurs pour la corrélation linéaire avec convolution. D'ailleurs, cela se confirme même lorsque nous utilisons l'estimateur LTSw. Nous avons été quelque peu étonnés par la qualité du résultat de l'algorithme en utilisant à la fois l'estimateur LTSw et la convolution. En effet, il semble que la mesure de similarité reste pertinente en rendant dépendant les mesures d'intensités locales. D'un autre point de vue, la convolution permet de prendre en compte une information spatiale plus continue, ce qui peut être très intéressant lorsque les voxels sont fortement anisotropes. La qualité du recalage est d'ailleurs confirmée par l'erreur médiane uniformément dispersée suivant les axes, $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (0.46, 0.61, 0.89)$. Cependant l'algorithme semble être plus robuste mais un peu moins précis en utilisant simplement CC sans convolution, avec l'estimateur LTSw. En effet, toutes les erreurs sont très proches et comprises entre 1 mm et 2 mm, alors que nous avons une erreur de 3 mm pour l'un des patients pour CCF. Ce type de constat sera d'ailleurs assez commun à l'ensemble des couples d'images.

Couple CT/T1 cor, figure 6.6 Nous avons aussi été quelque peu étonnés par les résultats fournis pour les images corrigées et cela quelle que soit la modalité. En effet, les résultats sont plus dispersés que pour les images non corrigées. Cela s'explique peut être par la méthode de correction qui privilégie la direction du gradient du champ magnétique, en l'occurrence la direction d'acquisition des coupes. Aucune mesure ne semble se détacher des autres, cependant l'estimateur LTSw apporte réellement un supplément de robustesse, puisque l'erreur maximale est plus faible pour trois mesures sur quatre. La mesure CC sans convolution semble être quand même la plus stable, même si aucune des mesures ne permet d'obtenir une erreur inférieure à la taille du voxel dans chacune des directions. CC et CR donnent des résultats quasiment identiques avec respectivement $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (1.01, 1.50, 0.90)$ et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (0.98, 1.37, 0.93)$, en valeurs médianes pour le LTSw.

Couple CT/T2, figure 6.7 Les résultats sont très comparables à ceux obtenus avec le couple CT/T1, où la mesure CC se détache quelque peu, avec $\Delta = 1.85$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (0.39, 1.00, 1.34)$, en valeurs médianes pour le LTSw.

Couple CT/T2 cor, figure 6.8 Nous observons des erreurs un peu plus regroupées que pour le couple CT/T1 cor. De même que pour le couple CT/T1 cor, les erreurs sont un peu plus importantes que dans le cas de l'IRM T2 non corrigée. L'erreur médiane est la plus faible pour CC avec $\Delta = 2.20$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (1.33, 1.75, 0.94)$, en valeurs médianes pour le LTSw.

Couple CT/DP, figure 6.9 L'erreur est encore minimale pour la mesure CC avec l'estimateur LTSw avec $\Delta = 1.80$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (0.58, 1.11, 1.36)$ en valeurs médianes.

Couple CT/DP cor, figure 6.10 Les résultats sont quel que peu meilleurs pour la mesure CR avec $\Delta = 1.99$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (0.88, 1.28, 0.79)$, en valeurs médianes pour le LTSw. Les résultats obtenus avec la mesure CC et l'estimateur LTSw sont tout à fait comparables, puisque nous obtenons $\Delta = 2.02$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (0.86, 1.58, 0.89)$, en valeurs médianes.

6.8.3.2 Recalage TEP/IRM

Dans le cadre de la fusion TEP/IRM, nous sommes limités dans toutes les directions par la résolution de l'image TEP ($2.59 \times 2.59 \times 8.0$ mm³). Nous devons donc nous attendre à des erreurs plus importantes que dans le cas des recalages CT/IRM.

Couple TEP/T1, figure 6.11 Dans ce cas, nous obtenons une très mauvaise moyenne pour la mesure CC, du fait d'une erreur très importante pour un couple d'images (erreur de plus de 15 mm). L'influence du filtrage a permis d'éviter cette divergence car nous observons une erreur plus faible pour la mesure CCF avec un estimateur LTS. Cependant, il est intéressant de remarquer que l'estimateur LTSw a permis d'éviter cette divergence pour la mesure CC. Cela confirme l'ajout de robustesse d'une connaissance *a priori* dans l'estimation de la transformation. Nous obtenons donc les meilleurs résultats avec la mesure CC et l'estimateur LTSw, avec $\Delta = 4.23$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (1.57, 1.39, 3.50)$, en valeurs médianes.

Couple TEP/T1 cor, figure 6.12 Pour ce couple d'images, nous n'avons pas observé de divergence pour la mesure avec l'estimateur LTS. De plus, il semble que l'ajout de robustesse tend quel que fois à limiter la précision du recalage, puisque nous obtenons les meilleurs résultats avec la mesure CC et l'estimateur LTS, avec $\Delta = 3.34$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (1.08, 1.21, 2.00)$, en valeurs médianes.

Couple TEP/T2, figure 6.13 Cette fois ci, les résultats sont très comparables entre l'estimateur LTSw et l'estimateur LTS. nous obtenons les meilleurs résultats avec la mesure CC et l'estimateur LTSw, avec $\Delta = 3.63$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (1.37, 1.26, 4.85)$, en valeurs médianes.

Couple TEP/T2 cor, figure 6.14 L'erreur est encore minimale pour la mesure CC et l'estimateur LTSw, avec $\Delta = 3.63$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (1.42, 1.46, 3.70)$, en valeurs médianes.

Couple TEP/DP, figure 6.15 Les résultats de la mesure CC sont très proches quelle que soit l'estimateur, et une fois de plus les meilleurs. Nous obtenons les meilleurs résultats avec la mesure CC et l'estimateur LTSw, avec $\Delta = 5.49$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (1.17, 1.98, 3.42)$, en valeurs médianes.

Couple TEP/DP cor, figure 6.16 Les erreurs sont plus dispersées que pour le couple TEP/DP non corrigée avec des résultats très intéressants pour la mesure CC et l'estimateur LTSw, avec $\Delta = 3.56$ mm et $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = (1.06, 0.89, 3.20)$, en valeurs médianes.

6.8.4 Conclusion sur l'étude Vanderbilt

Il est difficile de conclure qu'une mesure est significativement meilleure qu'une autre, cependant nous observons des résultats très corrects pour la mesure CC sans convolution combinée avec l'estimateur LTSw, et cela quel que soit le couple de modalités. En effet, on peut constater que l'on diminue l'erreur pour CC et CR en pondérant la mesure locale. Cela tend à prouver que l'hypothèse locale d'affinité entre les intensités est justifiée. En ce qui concerne l'utilisation d'un filtre passe-bas, il semble que la convolution apporte les erreurs maximales dans le cadre du recalage TEP/IRM, ce qui est beaucoup plus difficile à analyser pour les recalages CT/IRM.

Cependant, ces phénomènes peuvent être liés à l'utilisation de l'interpolation trilineaire qui tend à perturber quel que peu la précision du recalage. Il serait intéressant de réaliser l'ensemble de ces expériences en utilisant une autre méthode d'interpolation, tel que la méthode des splines cubiques ou des o-Moms cubiques⁹, qui rendrait l'interpolation plus réaliste, notamment dans notre cas où l'anisotropie des voxels tend à limiter énormément la précision du recalage dans la direction de la coupe.

Un autre point très positif concerne l'écart très faible entre la moyenne et la médiane, qui confirme l'aspect robuste de notre méthode. Du point de vue précision, notre algorithme donne des résultats très similaires aux autres méthodes présentées dans (West et al., 1997), tout en évitant des divergences pour certains couples d'images. En effet, pour la mesure CC avec l'estimateur LTSw, aucune des erreurs des 76 recalages effectués (41 recalages CT/MR et 35 recalages TEP/RM) n'est supérieure à la taille maximale du voxel (4 mm pour les recalages CT/MR et 8 mm pour les recalages TEP/RM).

6.9 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une version augmentée de notre algorithme d'appariement de régions. Tout en conservant les qualités algorithmiques initiales, nous avons pu ajouter d'autres atouts, tels que l'utilisation d'un estimateur robuste utilisant une connaissance *a priori*, l'utilisation de l'information locale afin de sélectionner des primitives régionales d'intérêt, ainsi que l'ajout d'une approche pyramidale afin d'accélérer les calculs et d'ajouter peut-être un peu plus encore de robustesse. Si nous ne pouvons pas affirmer que notre algorithme est plus précis que d'autres méthodes existantes (il est en fait comparable), nous pouvons par contre affirmer que notre approche est plus robuste. Notre algorithme *Aladin* répond maintenant aux exigences que nous nous étions fixés, autant du point de vue de la précision, de la robustesse que de la rapidité. De par sa conception, nous pensons qu'il serait possible de diminuer encore les temps de calcul en nous intéressant à la parallélisation. En effet, si nous sommes à même d'effectuer ces recalages dans des temps très faibles, nous pourrions affirmer avoir réalisé un programme tout à fait utilisable dans un contexte médical. Le chapitre suivant va nous permettre de répondre par l'affirmative.

9. Le lecteur intéressé par les différentes techniques d'interpolation est renvoyé vers les travaux de Thevenaz (Thevenaz et al., 2000).

Couples de modalités	Mesure de similarité locale	RMS LTS (mm)		RMS LTSw (mm)	
		médiane	moyenne	médiane	moyenne
CT/T1	CC	2.03	2.11	1.76	1.74
	CCF	1.47	1.55	1.40	1.42
	CR	2.19	2.30	1.95	2.10
	CRF	1.49	1.56	1.94	1.75
CT/T1 cor	CC	2.48	2.54	2.36	2.40
	CCF	2.39	2.62	2.25	2.77
	CR	2.28	2.47	2.01	2.23
	CRF	2.01	2.30	2.21	2.34
CT/T2	CC	1.92	2.02	1.85	2.06
	CCF	2.07	2.22	1.84	2.08
	CR	2.46	2.50	2.43	2.49
	CRF	2.20	2.38	2.17	2.23
CT/T2 cor	CC	2.54	2.63	2.20	2.44
	CCF	2.46	2.85	2.46	2.83
	CR	2.46	2.44	2.42	2.51
	CRF	2.40	2.66	2.80	2.78
CT/DP	CC	1.93	2.00	1.80	1.93
	CCF	1.83	2.11	1.85	2.05
	CR	2.03	2.04	2.07	2.02
	CRF	1.99	2.10	2.10	2.23
CT/DP cor	CC	2.09	2.25	2.02	2.26
	CCF	2.02	2.65	2.12	2.51
	CR	2.03	2.12	1.99	2.16
	CRF	1.94	2.35	1.95	2.30

TAB. 6.3 – Erreurs de recalage scanner/IRM.

Couples de modalités	Mesure de similarité locale	Δ_x RMS LTS (mm)		Δ_y RMS LTS (mm)		Δ_z RMS LTS (mm)	
		médiane	moyenne	médiane	moyenne	médiane	moyenne
CT/T1	CC	0.40	0.42	0.61	0.63	1.90	1.93
	CCF	0.45	0.43	0.51	0.60	0.96	1.31
	CR	0.28	0.42	0.69	0.67	2.07	2.09
	CRF	0.37	0.46	0.68	0.68	1.24	1.29
CT/T1 cor	CC	1.04	1.25	1.49	1.71	1.06	1.19
	CCF	1.01	1.19	1.64	1.75	1.39	1.40
	CR	1.08	1.23	1.46	1.63	0.88	1.19
	CRF	1.11	1.20	1.26	1.58	1.08	1.08
CT/T2	CC	0.34	0.52	0.91	1.09	1.47	1.55
	CCF	0.55	0.57	1.11	1.17	1.70	1.69
	CR	0.40	0.56	1.08	1.32	2.02	1.97
	CRF	0.46	0.67	1.00	1.18	1.83	1.87
CT/T2 cor	CC	1.33	1.43	1.75	1.62	0.94	1.22
	CCF	1.31	1.37	2.01	1.80	1.43	1.46
	CR	1.25	1.33	1.59	1.56	1.09	1.12
	CRF	1.24	1.34	1.55	1.67	1.45	1.37
CT/DP	CC	0.54	0.61	1.26	1.13	1.48	1.44
	CCF	0.47	0.62	1.18	1.16	1.42	1.53
	CR	0.41	0.51	1.24	1.29	1.17	1.36
	CRF	0.50	0.60	1.34	1.32	1.48	1.34
CT/DP cor	CC	0.91	1.17	1.84	1.65	0.57	0.74
	CCF	1.01	1.26	1.58	1.79	1.11	1.26
	CR	0.83	1.13	1.59	1.48	0.81	0.79
	CRF	0.87	1.20	1.50	1.57	1.02	1.02

TAB. 6.4 – Erreurs de recalage CT/IRM suivant chaque axe, avec l'estimateur LTS.

Couples de modalités	Mesure de similarité locale	Δ_x RMS LTSw (mm)		Δ_y RMS LTSw (mm)		Δ_z RMS LTSw (mm)	
		médiane	moyenne	médiane	moyenne	médiane	moyenne
CT/T1	CC	0.46	0.38	0.58	0.62	1.66	1.49
	CCF	0.46	0.47	0.61	0.66	0.89	1.13
	CR	0.39	0.49	0.85	0.80	1.81	1.85
	CRF	0.47	0.48	0.62	0.60	1.73	1.56
CT/T1 cor	CC	1.01	1.20	1.50	1.68	0.90	0.97
	CCF	1.06	1.20	1.76	1.85	1.26	1.52
	CR	0.98	1.15	1.37	1.58	0.93	0.96
	CRF	1.03	1.23	1.37	1.63	0.81	0.98
CT/T2	CC	0.39	0.57	1.00	1.17	1.34	1.48
	CCF	0.49	0.62	1.17	1.26	1.30	1.42
	CR	0.40	0.68	1.33	1.44	1.89	1.80
	CRF	0.52	0.66	1.03	1.08	1.58	1.73
CT/T2 cor	CC	1.32	1.36	1.52	1.61	1.02	0.96
	CCF	1.28	1.35	2.03	1.83	1.39	1.47
	CR	1.18	1.37	1.79	1.50	1.37	1.18
	CRF	1.22	1.34	1.49	1.72	1.70	1.52
CT/DP	CC	0.58	0.59	1.11	1.11	1.36	1.37
	CCF	0.48	0.64	1.14	1.20	1.26	1.36
	CR	0.70	0.58	1.41	1.33	1.26	1.37
	CRF	0.67	0.61	1.41	1.39	1.57	1.55
CT/DP cor	CC	0.86	1.13	1.58	1.61	0.89	0.85
	CCF	1.00	1.21	1.71	1.71	0.98	1.14
	CR	0.88	1.18	1.28	1.45	0.79	0.78
	CRF	0.84	1.20	1.43	1.54	0.92	1.00

TAB. 6.5 – Erreurs de recalage CT/IRM suivant chaque axe, avec l'estimateur LTSw.

Couples de modalités	Mesure de similarité locale	RMS LTS (mm)		RMS LTSw (mm)	
		médiane	moyenne	médiane	moyenne
TEP/T1	CC	5.57	7.75	4.23	4.85
	CCF	5.07	5.10	4.99	4.99
	CR	6.11	6.09	5.24	6.08
	CRF	5.73	6.42	5.49	6.14
TEP/T1 cor	CC	3.34	3.39	3.63	3.72
	CCF	4.44	4.24	3.88	4.15
	CR	5.12	6.12	5.92	5.76
	CRF	4.84	5.68	4.59	6.02
TEP/T2	CC	5.11	5.46	5.61	5.48
	CCF	5.96	6.66	6.39	6.81
	CR	5.30	6.45	5.17	5.82
	CRF	6.80	6.58	5.93	6.48
TEP/T2 cor	CC	4.69	4.58	3.63	4.62
	CCF	6.03	5.22	6.53	5.41
	CR	6.33	5.75	4.94	4.97
	CRF	5.88	5.75	5.55	5.81
TEP/DP	CC	5.49	5.30	5.17	5.32
	CCF	5.80	5.69	5.98	6.53
	CR	5.52	6.03	5.38	5.68
	CRF	5.52	6.00	5.94	6.29
TEP/DP cor	CC	3.46	4.61	5.78	5.08
	CCF	5.62	4.84	5.04	4.39
	CR	4.43	4.36	3.56	3.96
	CRF	4.27	5.45	3.80	5.22

TAB. 6.6 – Erreurs de recalage TEP/IRM.

Couples de modalités	Mesure de similarité locale	Δ_x RMS LTS (mm)		Δ_y RMS LTS (mm)		Δ_z RMS LTS (mm)	
		médiane	moyenne	médiane	moyenne	médiane	moyenne
TEP/T1	CC	1.70	4.84	1.46	4.85	4.81	4.36
	CCF	1.45	1.63	2.51	2.61	4.89	4.56
	CR	1.64	1.66	1.55	1.73	5.44	5.20
	CRF	1.19	1.57	1.83	2.84	5.04	5.82
TEP/T1 cor	CC	1.08	1.49	1.21	1.50	2.00	2.29
	CCF	1.03	1.18	1.40	1.54	4.11	3.60
	CR	1.81	2.77	1.66	2.63	4.58	4.32
	CRF	1.24	1.32	1.73	1.71	4.37	5.00
TEP/T2	CC	1.56	1.51	1.39	1.63	5.14	4.86
	CCF	1.66	1.91	2.56	2.79	5.75	5.65
	CR	1.29	1.29	1.25	1.98	5.13	4.95
	CRF	1.59	1.67	2.82	2.43	5.61	6.05
TEP/T2 cor	CC	1.14	1.64	1.65	1.52	4.50	3.87
	CCF	0.92	1.36	1.95	2.43	3.35	4.11
	CR	1.88	1.97	1.50	1.66	6.04	4.71
	CRF	0.76	1.19	1.55	2.67	5.12	4.54
TEP/DP	CC	1.17	1.69	1.98	2.40	3.42	3.96
	CCF	1.74	2.38	1.92	2.52	4.90	4.55
	CR	1.28	1.38	1.89	1.85	4.96	5.40
	CRF	1.52	1.84	2.44	3.02	4.24	4.63
TEP/DP cor	CC	1.55	2.03	1.55	1.54	2.52	3.67
	CCF	1.64	2.15	1.35	1.96	3.53	3.65
	CR	1.06	1.49	1.28	1.63	2.79	3.60
	CRF	1.07	1.85	1.59	2.65	3.91	4.18

TAB. 6.7 – Erreurs de recalage TEP/IRM suivant chaque axe, avec l'estimateur LTS.

Couples de modalités	Mesure de similarité locale	Δ_x RMS LTSw (mm)		Δ_y RMS LTSw (mm)		Δ_z RMS LTSw (mm)	
		médiane	moyenne	médiane	moyenne	médiane	moyenne
TEP/T1	CC	1.57	1.46	1.39	1.70	3.50	4.13
	CCF	1.01	1.50	2.82	2.84	4.85	4.27
	CR	1.60	2.40	2.04	2.34	4.66	4.80
	CRF	2.07	1.90	1.95	2.51	4.65	5.50
TEP/T1 cor	CC	1.09	1.40	1.44	1.42	2.74	3.11
	CCF	1.29	1.75	1.34	1.68	3.28	3.12
	CR	2.45	2.58	2.12	2.12	4.63	4.59
	CRF	1.28	1.61	1.56	1.98	4.17	5.23
TEP/T2	CC	1.37	1.35	1.26	1.94	4.85	4.56
	CCF	1.94	1.68	2.05	2.62	5.68	5.61
	CR	1.18	1.16	1.30	2.03	5.30	5.20
	CRF	1.24	1.48	2.06	2.65	5.69	5.62
TEP/T2 cor	CC	1.42	1.71	1.46	1.59	3.70	4.00
	CCF	0.87	1.54	1.74	2.22	4.22	4.44
	CR	1.03	1.80	1.50	1.71	4.56	4.05
	CRF	1.32	1.63	1.29	2.85	4.58	4.45
TEP/DP	CC	1.44	1.28	1.93	2.12	4.91	4.49
	CCF	2.24	3.15	2.38	3.61	4.53	4.48
	CR	1.21	1.35	1.70	1.61	4.30	5.22
	CRF	2.49	2.24	2.25	3.16	4.57	5.23
TEP/DP cor	CC	1.71	2.29	1.13	1.69	3.69	4.03
	CCF	1.28	1.78	1.33	1.56	2.70	3.52
	CR	1.06	1.30	0.89	1.20	3.20	3.28
	CRF	1.39	1.82	1.46	2.62	3.21	3.83

TAB. 6.8 – Erreurs de recalage TEP/IRM suivant chaque axe, avec l'estimateur LTSw.

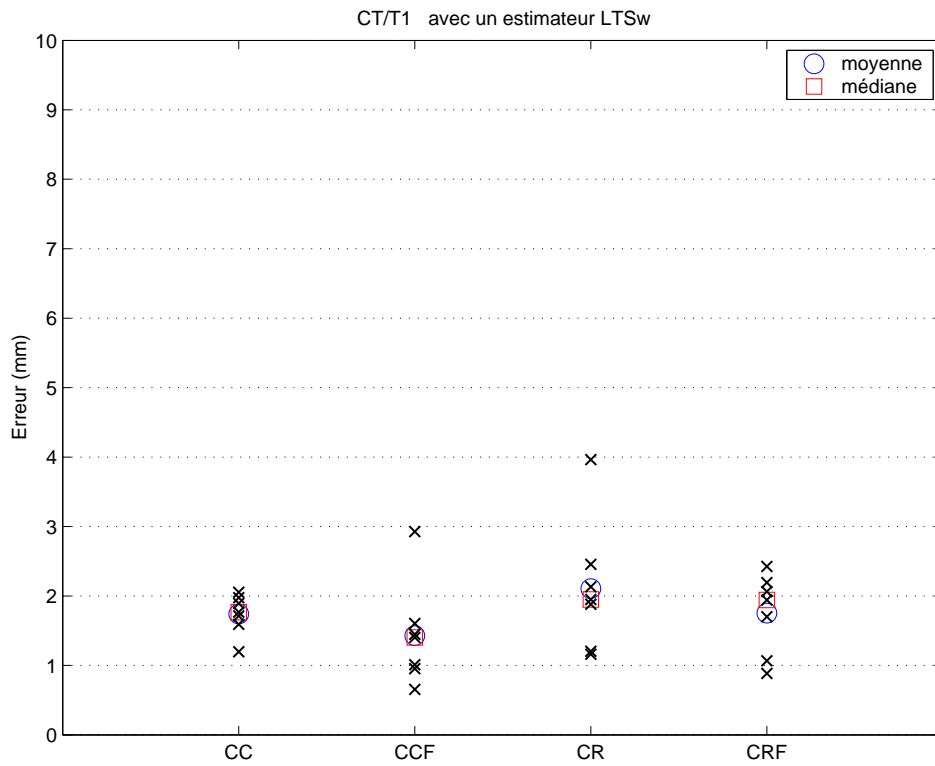
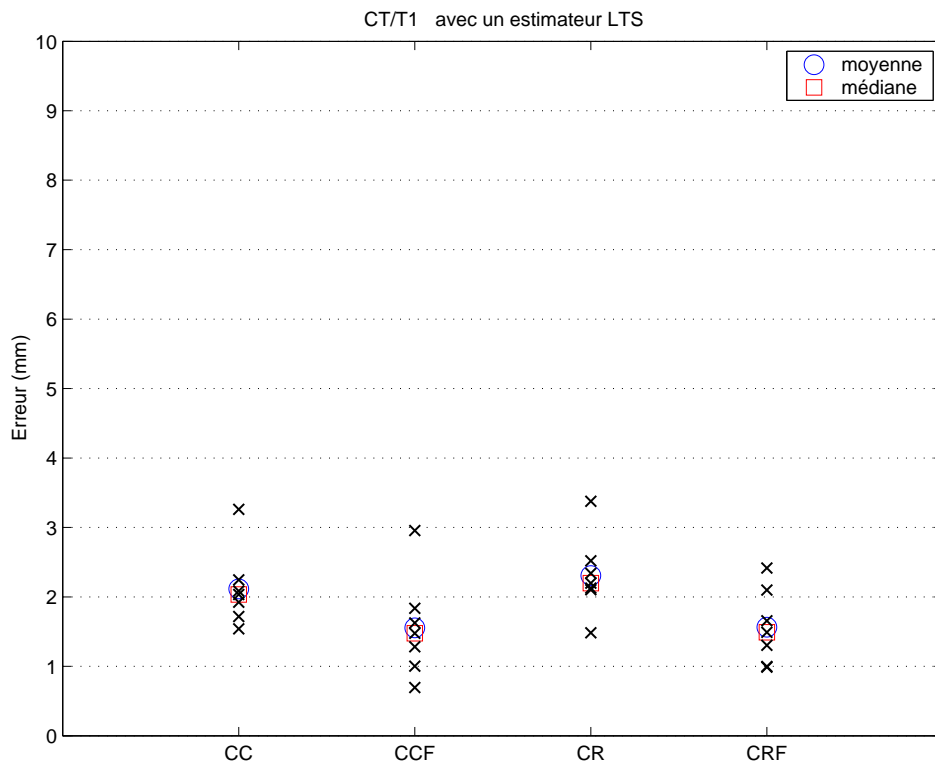


FIG. 6.5 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages CT/T1; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

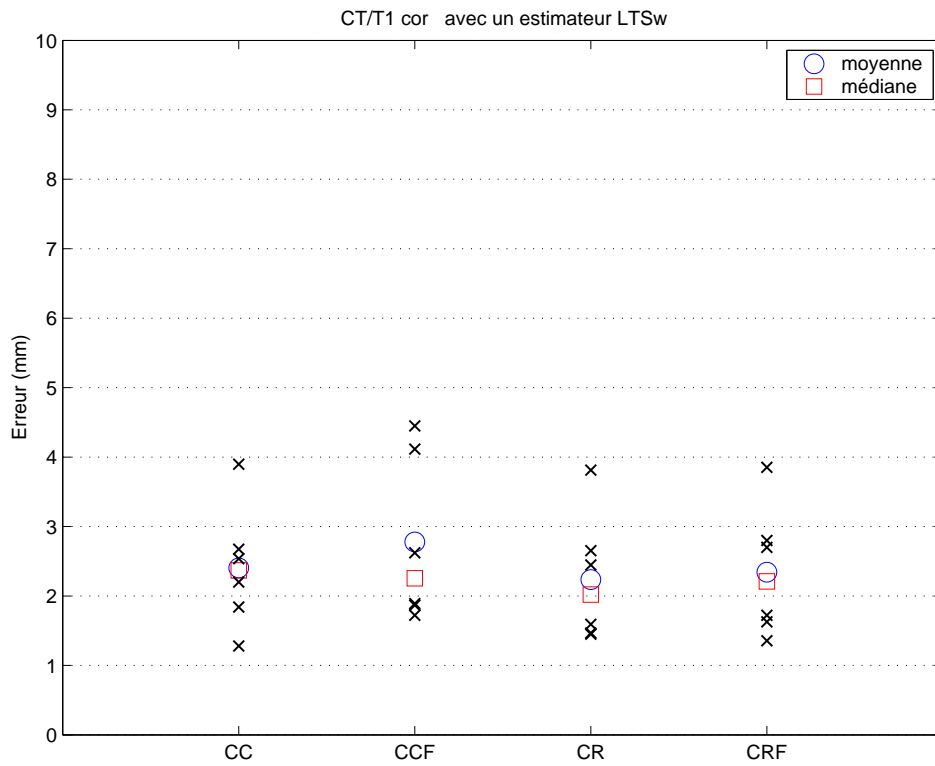
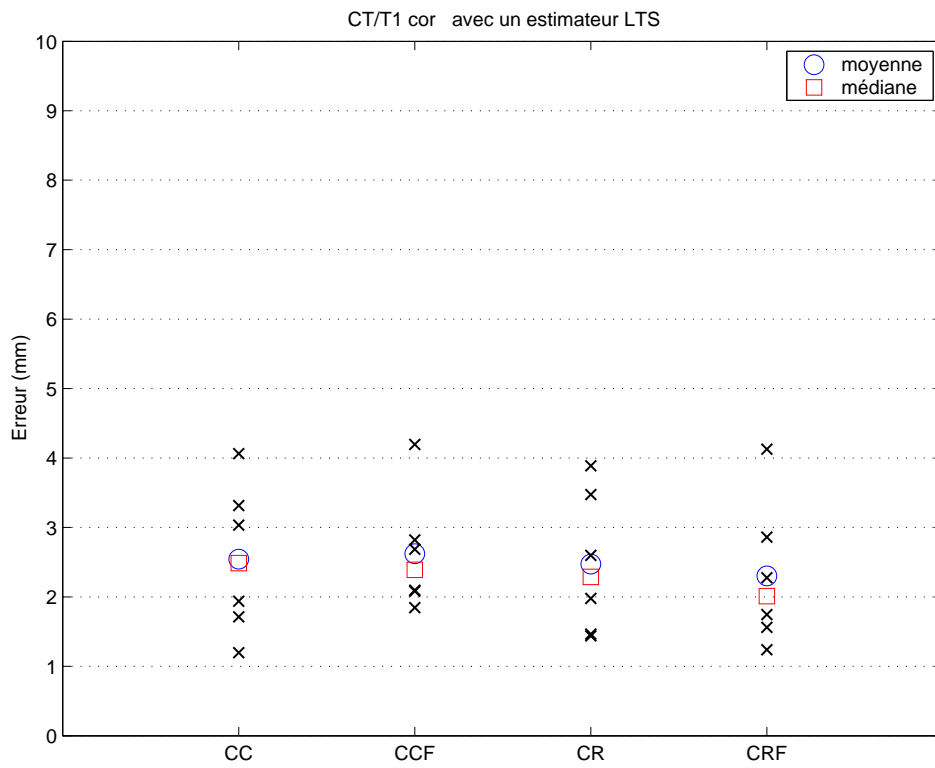


FIG. 6.6 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages CT/T1 cor; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

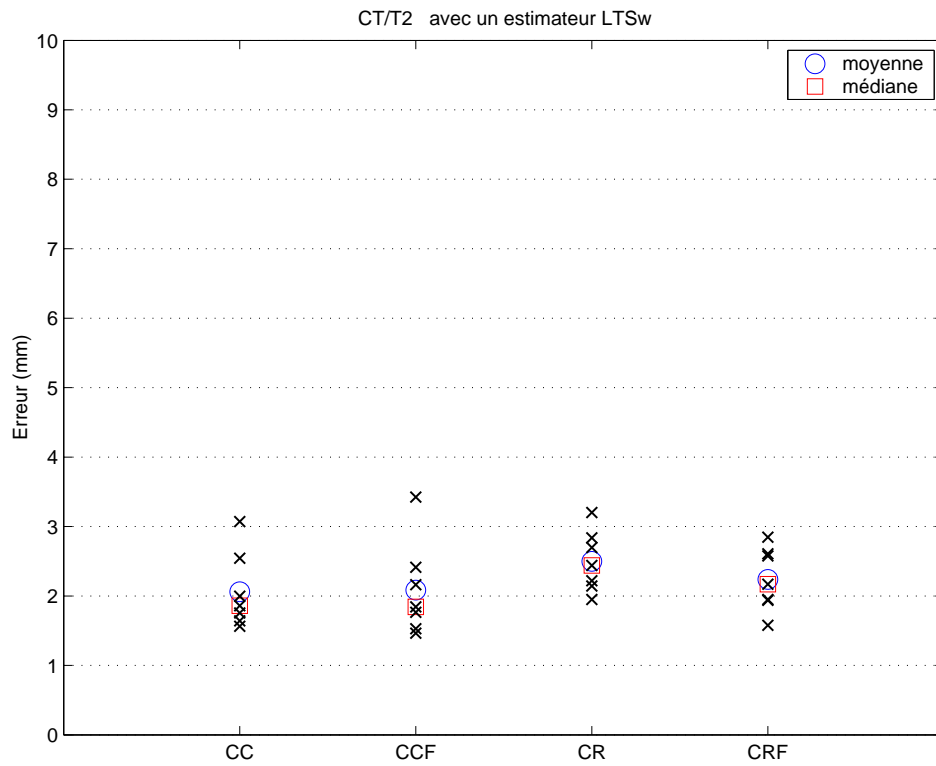
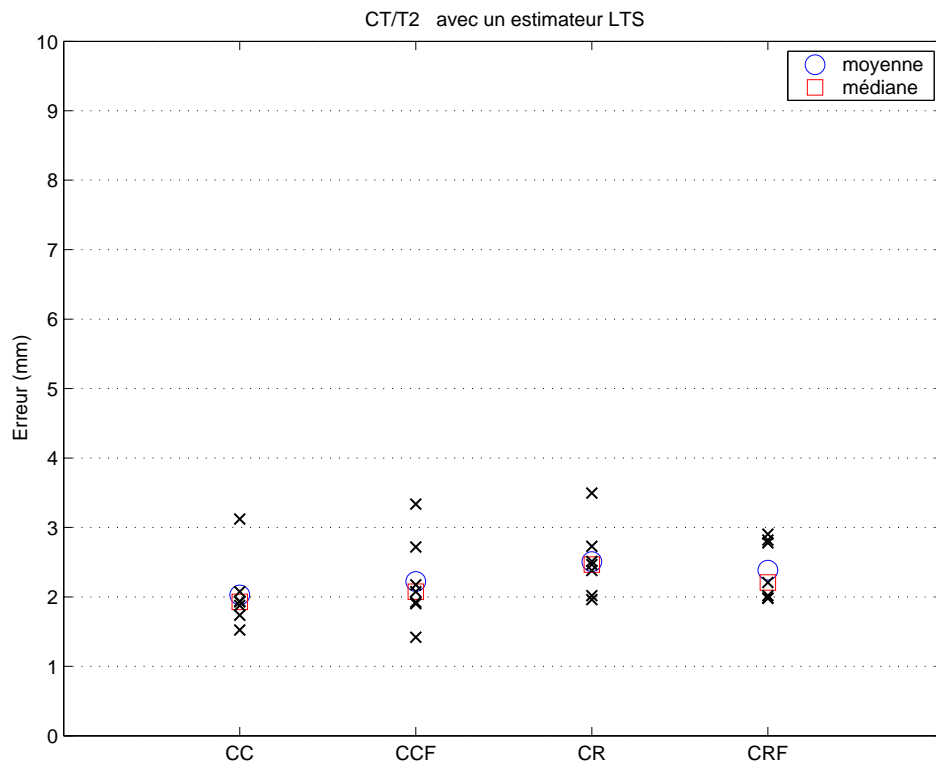


FIG. 6.7 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages CT/T2; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

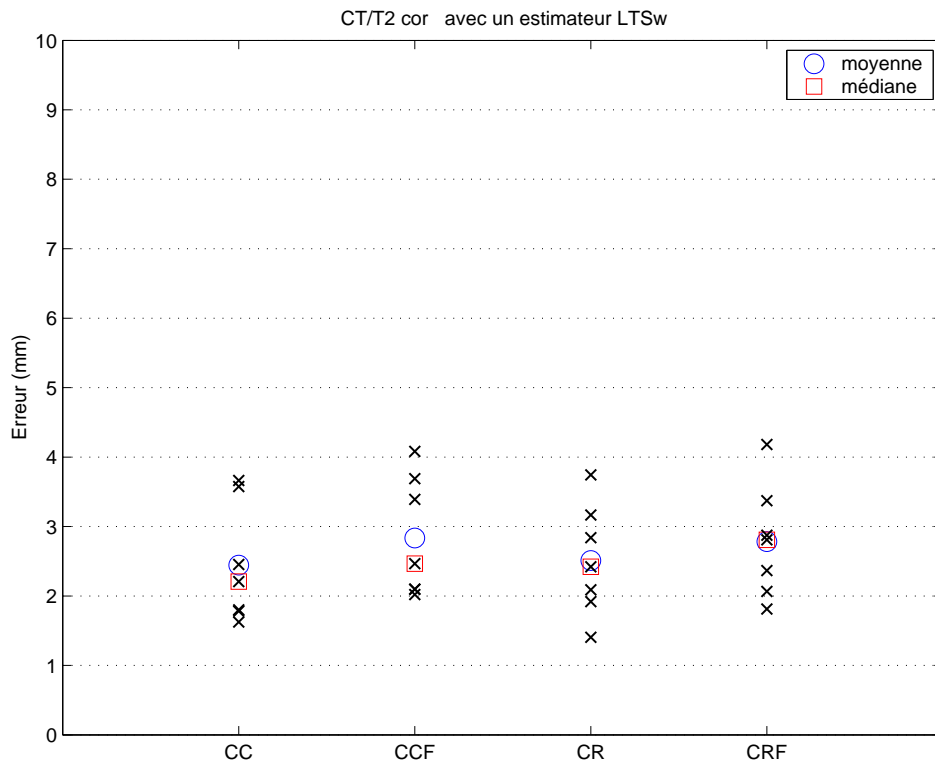
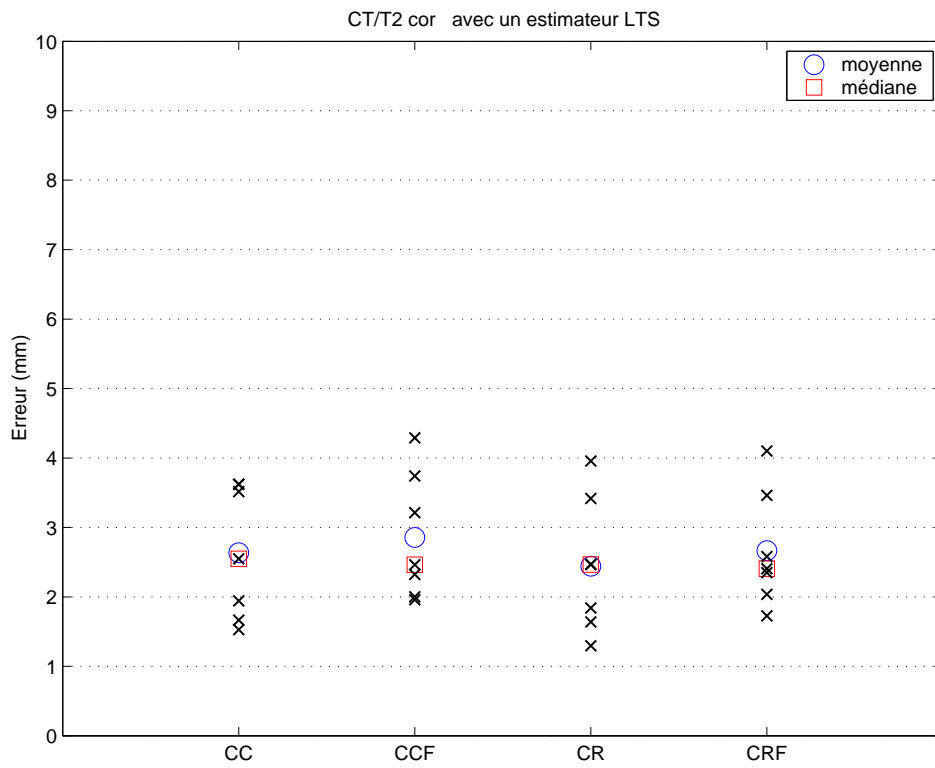


FIG. 6.8 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages CT/T2 cor; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

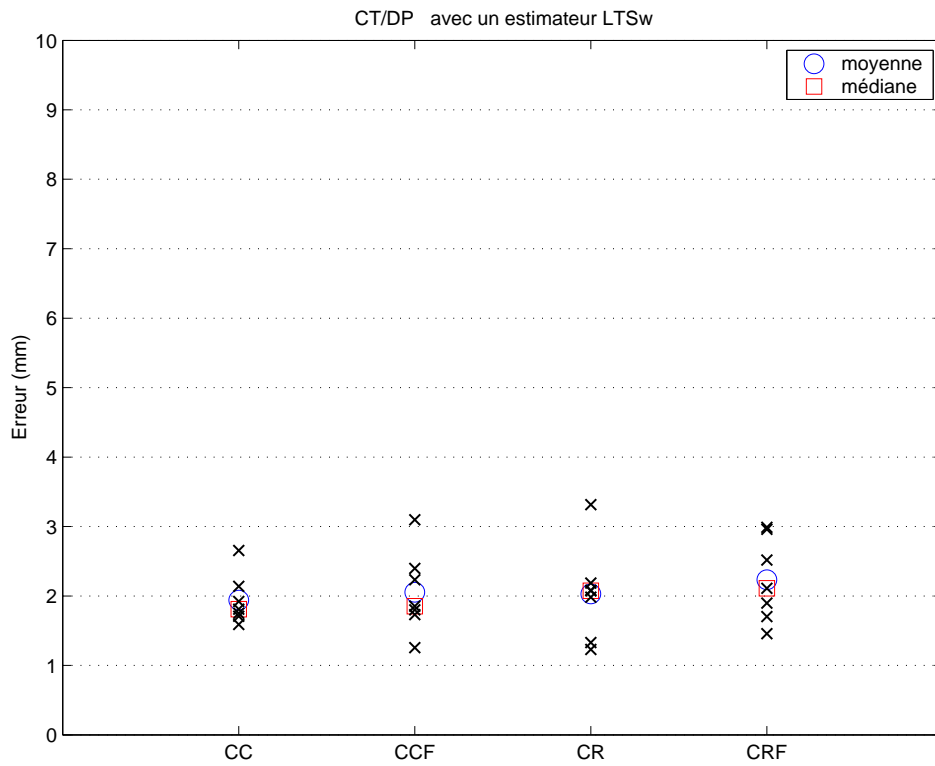
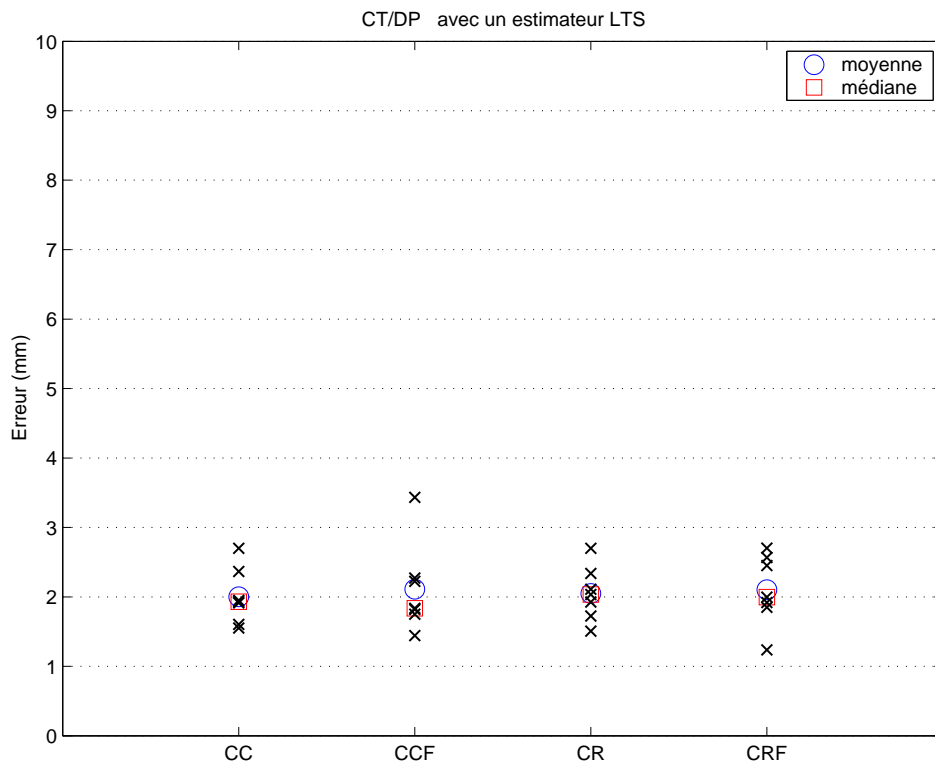


FIG. 6.9 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages CT/PD; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

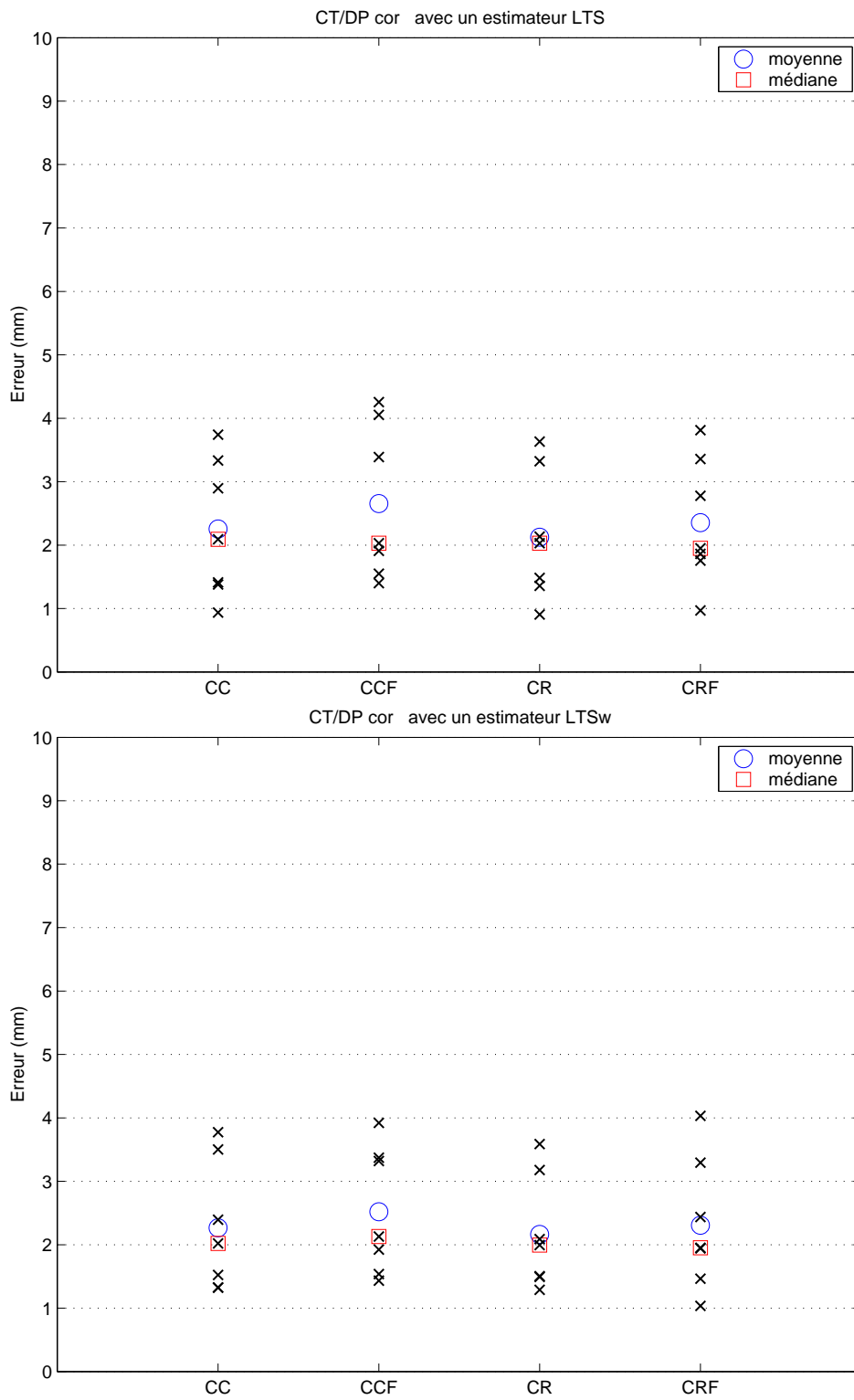


FIG. 6.10 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages CT/PD cor; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

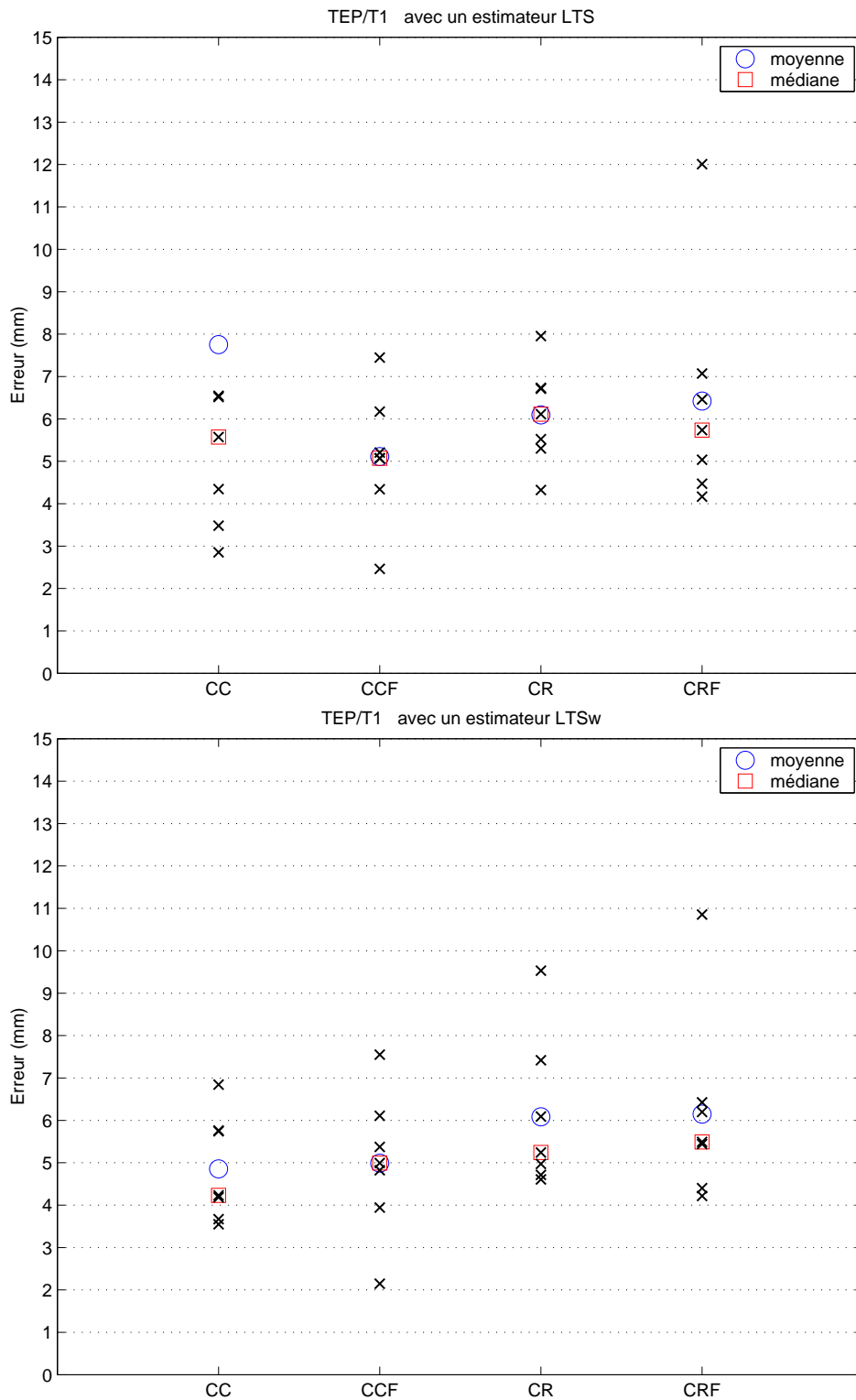


FIG. 6.11 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages TEP/T1; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

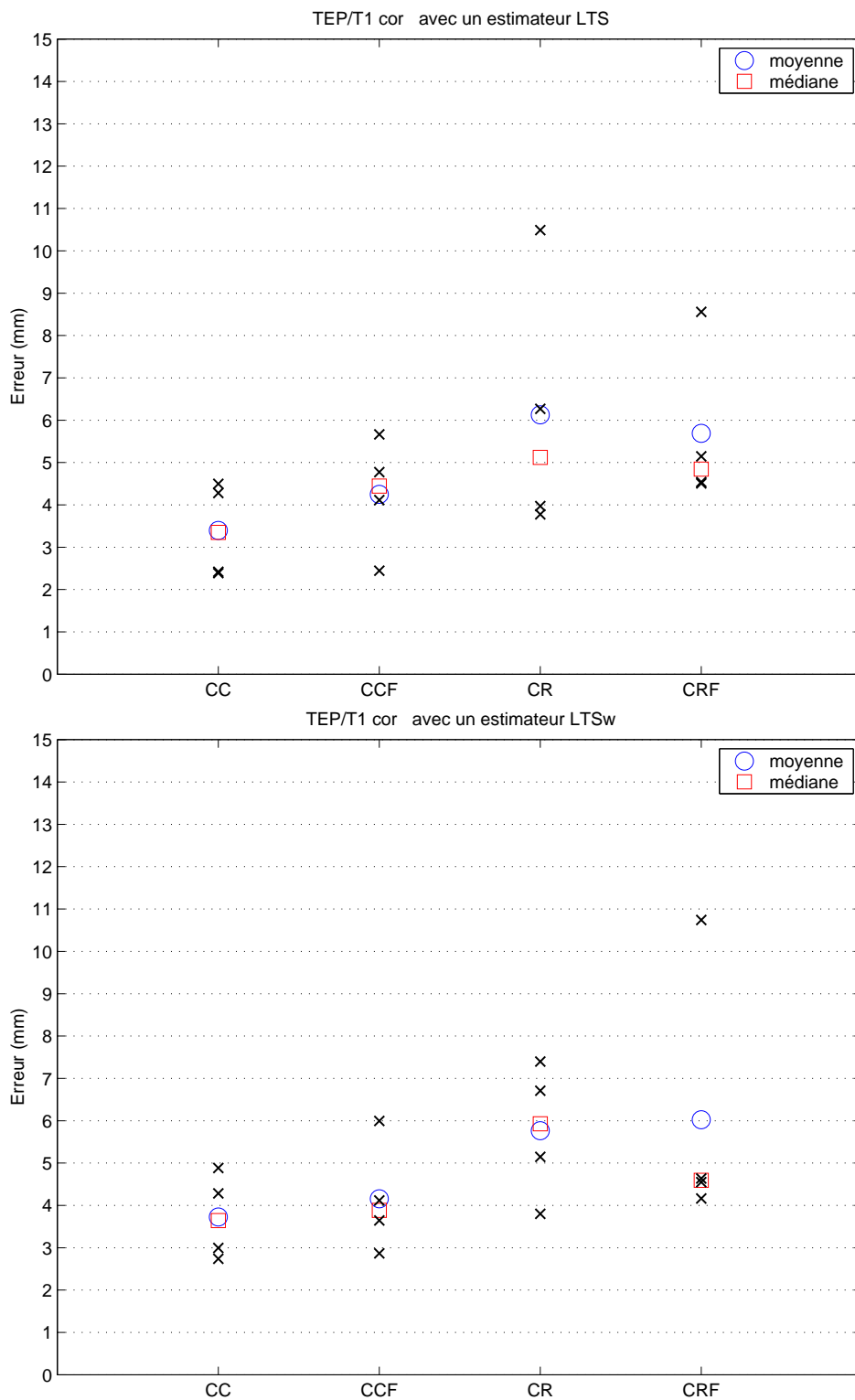


FIG. 6.12 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages TEP/T1 cor; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

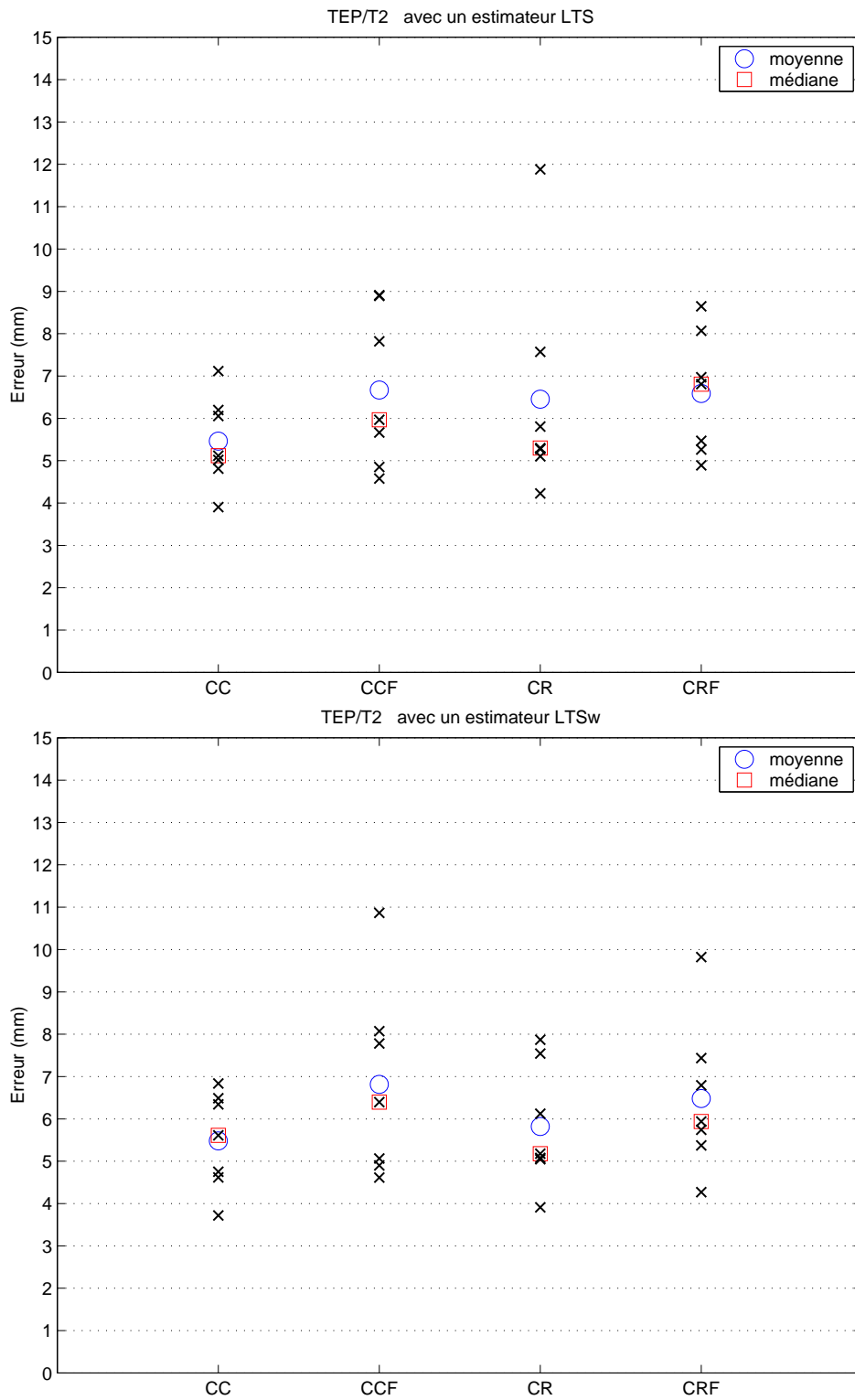


FIG. 6.13 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages TEP/T2; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

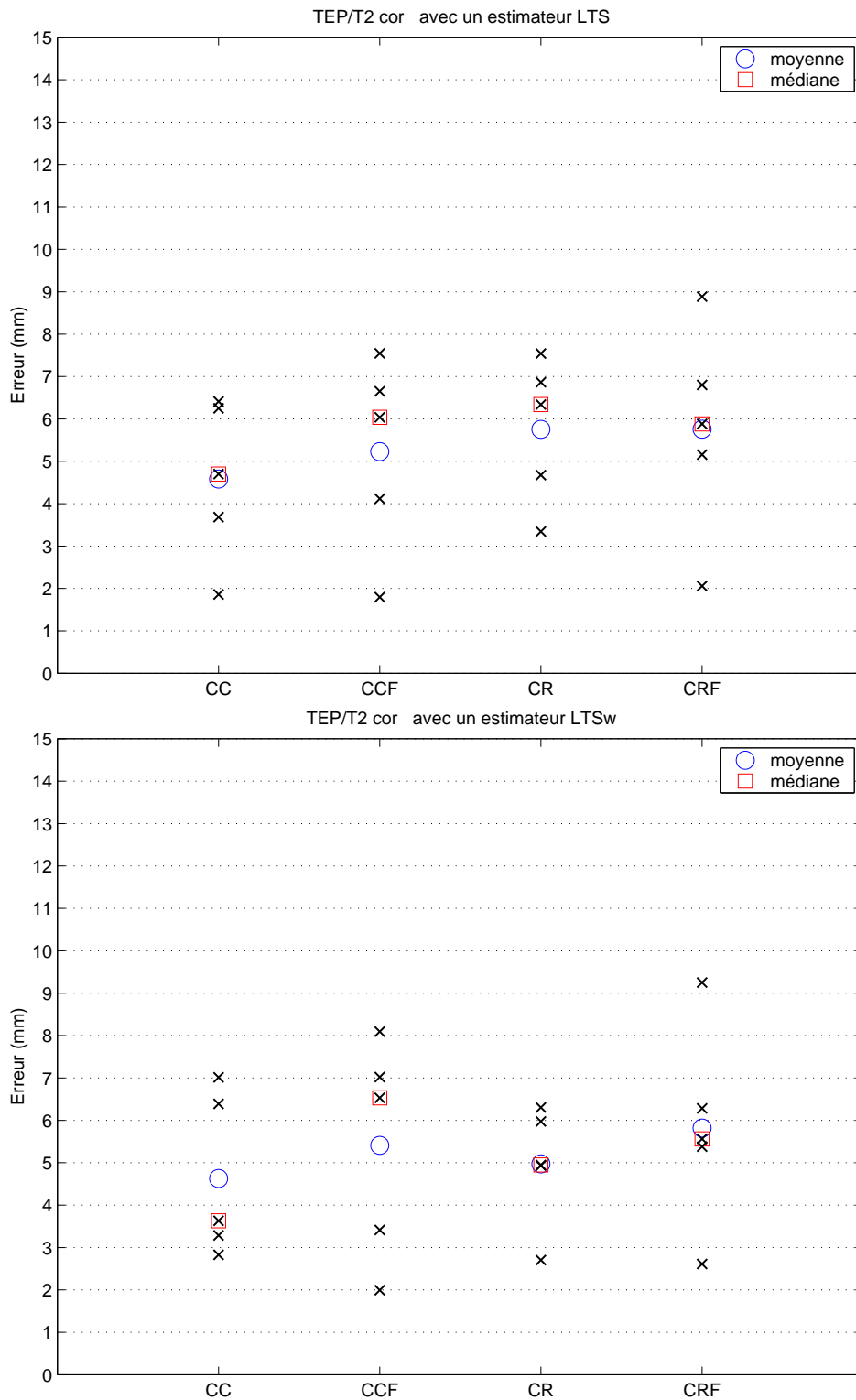


FIG. 6.14 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages TEP/T2 cor; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

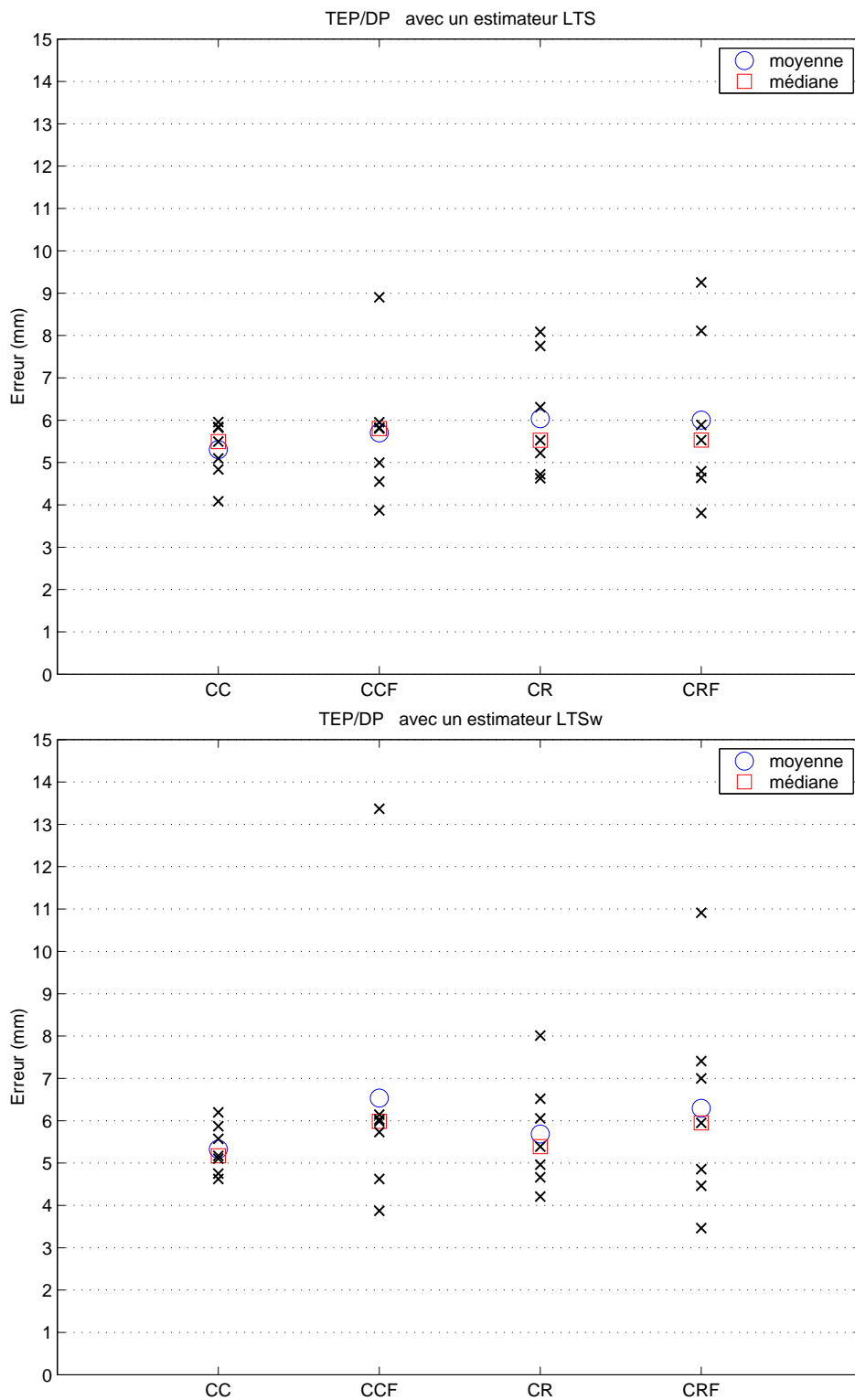


FIG. 6.15 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages TEP/DP; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

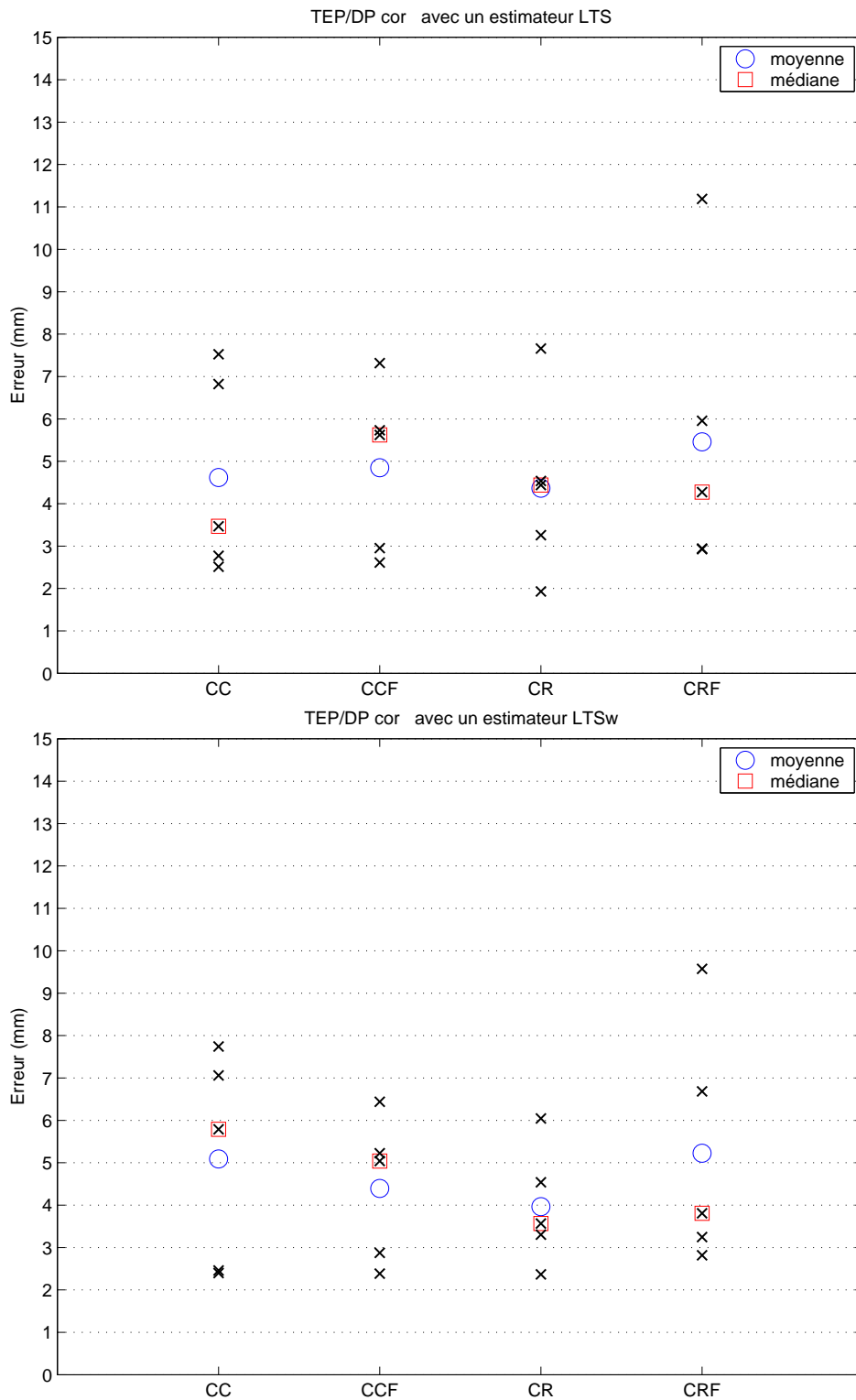


FIG. 6.16 – Erreurs sur les huit points de contrôle pour les recalages TEP/DP cor; en haut : utilisation de l'estimateur LTS; en bas : utilisation de l'estimateur LTSw.

Chapitre 7

Vers un recalage 3D temps réel

Dans ce chapitre, nous présentons une version parallélisée dans notre version pyramidale d'appariement de régions. Nous montrerons comment il est possible d'utiliser une grappe de PC standards

afin d'obtenir des temps de calcul très faibles et ainsi espérer son utilisation dans un contexte hospitalier, ou bien dans une application clinique telle qu'une intervention guidée par l'image.



Grappe de PC dédiée à l'utilisation d'algorithmes parallèles, disponible sur le site de l'INRIA Sophia-Antipolis.

Résumé du chapitre

Au cours des dernières années, la rapidité des outils informatiques de traitement d'images médicales est devenue un paramètre important pour leur utilisation clinique. C'est particulièrement le cas pour la thérapie assistée par l'image où l'un des principaux problèmes est le recalage tridimensionnel rapide : typiquement, nous souhaiterions fusionner des images per-opératoires de taille $256 \times 256 \times 60$ en moins d'une minute. Pour tendre vers des temps de calcul aussi faibles, on peut simplifier et adapter les techniques à chaque type de donnée, créant ainsi des algorithmes dédiés à une tâche spécifique. Ceci demande un travail important de reprogrammation (un algorithme pour chaque application) et réduit la robustesse et la généralité de la méthode. Notre but dans ce chapitre est de montrer qu'on peut aussi valablement accélérer un algorithme de recalage général (en l'occurrence une version pyramidale de l'appariement de régions présentée dans le Chapitre 6) sans en dégrader les performances en le parallélisant avec peu de reprogrammation sur une architecture d'un coût réduit.

Pour des applications médicales, nous montrons qu'une grappe de PC bi-processeurs standards, reliés par un réseau ethernet, réalise un excellent compromis entre le prix de revient et la puissance de calcul de la plateforme. Des considérations de portabilité, de stabilité et de performances nous ont conduit à choisir les logiciels OpenMP pour programmer les machines multi-processeur et MPI pour coordonner la transmission de données entre les machines. Les temps de calculs obtenus sur des images de basse et de moyenne résolution sont respectivement de l'ordre de 20 et 45 secondes sur une grappe de 5 PC bi-processeurs, et restent raisonnables sur des images de haute résolution (de l'ordre de 1mn35 pour 5 bi-processeurs et 1mn10 pour 10 bi-pro). Nous pouvons obtenir des temps de calcul encore plus faibles en stoppant l'algorithme avant le dernier niveau du schéma multi-échelle, au prix d'une perte de précision inférieure à la taille du voxel : le recalage des images de haute résolution prend alors moins d'une minute sur seulement 2 PC bi-processeurs.

7.1 Introduction

One major concern in image-guided surgery is the simultaneous need for high performance – hence time-consuming algorithms – and the time constraints imposed by their use in the operating room. Over the last years, High Performance Computing (HPC) has become a key step to introduce computer tools in the medical field, especially in image guided surgery (Jolesz, 1997) and neurosurgical intra-operative imaging (Kikinis, 2000a). All these cases can be classified as Image-Guided Therapy (IGT), whose challenge is to introduce image processing tools in the clinical environment for planning, targeting, and monitoring (Kikinis, 2000b). In neurosurgery, for craniotomies, pre-operative guidance (using pre-operative images) allows the surgeon to select the best trajectory that more safely invades the tissue, using stereotactic systems. This step drastically reduces the surgery time in the operating room. Moreover, to complement the pre-operative planning, the surgeon uses an intra-operative guidance, in order to control his trajectory. Usually, image-guided surgery systems track surgical instruments during the operation and render the tracked devices within intra-operative images. Nevertheless, these image-guided surgery systems are limited by the *static knowledge* of the anatomical brain patient structures. Indeed, the positions of anatomical structures change when the skull is opened, when the cerebrospinal fluid (CSF) leaks, or when the tumor tissue is removed (Warfield et al., 2000). Intra-operative imaging (interventional images) is being developed to solve these problems, and also to detect complications during surgery, such as bleeding. Typically, fluoroscopic, sonographic and more recently ultrasound images (US) are used thanks to their low cost and simplicity of use (Auer et Van Velthoven, 1990; Bucholz et al., 1997; Pennec et al., 2001). However, due to the low signal-to-noise ratio in US images, the applications in image-guided surgery are currently very limited. Thanks to technological developments, it is now possible to have 3D interventional imaging with a high-resolution and high contrast (Gronemeyer et al., 1996), such as CT interventional images (Lunsford et al., 1984) (resection of glial brain tumors). During the last five years, MRI-guided interventional procedures (Schenk et al., 1995) are being developed and the quality of the open-MR images (see Figure 7.1) is always improving, particularly by the line scan imaging (Kasher et al., 2001)¹.

7.1.1 Registration in the context of Image Guided Therapy

A typical example is a surgical and visualisation system developed at the Brigham and Women's Hospital based on open-MR images guidance completed by the 3D Slicer software package (directly integrated in the operating room) (Gering, 1999; Gering et al., 1999). This navigation tool has been used in 45 neurosurgical interventions (Gering et al., 2001). During each craniotomy, the positions of anatomical structures change, and 3 to 5 new datasets were acquired. The registration between pre-operative and intra-operative data during craniotomy was completed within five minutes and provided to the surgeon. Although intra-operative brain deformation is non-rigid, rigid registration

1. In contrast to 2D Fourier transform imaging, line scan imaging is a technique that acquires the line of an MR image in multiple independent spin-echo shots.

was sufficient in these cases, since the primary use of the pre-surgical data was to guide the initial approach (Gering et al., 2001). The 3D Slicer Software uses the maximisation of mutual information for the rigid registration (Wells et al., 1996).



FIG. 7.1 – *Per-operative image acquisition using open MR for image-guided surgery application. Image courtesy of Surgical Planning Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA.*

In a recent paper, Netsch *et al.* presented a multi-modal registration algorithm (Netsch et al., 2001) based on local correlation (LC) (Weese et al., 1999) optimised by a Gauss-Newton technique. Using a voxel selection based on the largest variance, they drastically reduce the computation time using only 10% of image voxels. Moreover, using a local similarity criterion with a low complexity, they achieved fast registration of MR and CT volume. The size of MR images were $256 \times 256 \times 128$ voxels and the CT images were $512 \times 512 \times 87$. With 10% of the image voxels, the registration procedure takes about one minute. Nevertheless, the optimisation procedure used is not robust to the outliers since it is a least-square minimization (Rousseeuw et Leroy, 1987).

Recently, we presented a multi-modal registration algorithm, also based on a local similarity measure, which explicitly takes into account the presence of outliers (Ourselin et al., 2000). We believe that our algorithm could lead to faster and more robust results while considering more image information. Indeed, one has to be careful when removing data to speed up the computations, since this also reduces the final accuracy and robustness. Our idea is that the registration algorithm could be easily parallelised on a cheap hardware platform in order to gain in computation time while keeping intact the algorithm's performance.

7.1.2 Real-time and parallelism

When talking about real time constraints, one have to specify the typical time interval. Indeed, registering 5 images per second is quite different from one image every 15 minutes. In (Cox et Jesmanowicz, 1999), Cox *et al* rigidly register fMRI 3D time-series of 80 low resolution images of the brain ($128 \times 128 \times 30$ voxels) in about one minute. In this case, the registration of an individual image is 2 to 3 times faster than its acquisition. In other words, the algorithm is *real*

time if the registration is faster than the medical need. In Image Guided Therapy, the acquisition time is typically from 1 to 5 mn per 3D image, but with a much higher resolution ($256 \times 128 \times 60$ in (Gering et al., 2001)). Thus, we need to keep the registration time under say 1 mn to add an acceptable overhead to the image acquisition time. Moreover, with the future evolution of the MR acquisition systems, the acquisition time will likely decrease for an increasing resolution.

A simple but very expensive solution for speeding up computations is to use a powerful parallel computer, such as a massively multi-processor architecture (see Figure 7.2), as done in (Christensen et al., 1996), using a DECmpp (MasPar). This solution has the another disadvantage of needing a dedicated engineer to maintain the machine. Our goal in this chapter is to show that a registration algorithm (here the block-matching scheme of (Ourselin et al., 2000)) can be parallelised on a cheap and standard parallel architecture with a reasonably small amount of additional programming work.

Other important requirements for the parallel environment are portability and scalability, i.e. the capacity of the software to be adapted to other architectures and different network configurations, and safety, since the software is intended to be used in the safety-critical environment of a surgical operation. Thus, the choice of a mature and well-tested environment is important.



FIG. 7.2 – *Left: Wildfire Cluster with scalable memory, architecture built on SUN E5k and E6k chassis, 36 250MHz UltraSPARC-II CPUs and 9GB RAM (source: (Kikinis, 2000a)); Right: SGI Origin 3400, architecture built on 32-processor shared-memory system and 64GB RAM under IRIX 6.5 (source: <http://www.sgi.fr/servers/>).*

7.1.3 Chapter organisation

We detail in Section 7.2.1 the possible hardware platforms for parallel computing. The tradeoff between the price, the genericity, and the computer power leads us to select a cluster of multi-processor PC, connected by Ethernet. Section 7.2.2 presents the main features of the chosen software environments, namely OpenMP to exploit several processors on a single machine, and MPI (Message

Passing Interface) to coordinate the different machines of the cluster.

Then, we recall in Section 7.3 the principles of the registration algorithm, a block matching technique detailed in (Ourselin et al., 2001c; Ourselin et al., 2000). Section 7.4 focuses on successive parallelisations of the main time consuming steps: the computation of the vector field and the image resampling. Finally, we present and analyse in Section 7.5 the gain in computation time with respect to the number of processors and the size of the data. Results show that we finally obtain registration times of less than one minute (which was our aim for IGT applications) for high resolution images on a cluster of only 2 bi-processor PCs. With lower resolution images (the Vanderbilt database), we even obtain a registration time of 15 seconds on the same cluster configuration.

7.2 The parallel environment

7.2.1 Hardware choices

One important question is the choice of the hardware platform, as it implicitly determines the programming tools used to parallelise the algorithm. From the hardware point of view, a parallel computer is essentially made of processors, memory, and an *interconnection network*, a device that connects processors between each other and with the memory. The main difference between parallel computers is in the number of processors and the way they are connected to the memory. We can distinguish two large categories: shared and distributed memory computers.

Shared memory computers have all the processors connected to the same memory. This model has the advantage that all the processors can work on the same memory block and they do not need to explicitly exchange information. However, such computers are limited to just a few processors. Even worse, there are some limits on the amount of sequential memory that can be addressed by a processor (on some 32 bit operating systems, the internal memory is limited to 4 gigabytes). These computers are also known as Symmetric Multi-Processors (SMP).

Distributed memory computer are composed of *nodes*, each of them containing a processor and a certain amount of memory. Nodes interact by sending each other messages through the interconnection network. By this method, there is virtually no limit on the number of processors that a parallel computer can contain. The main drawback of this approach is that synchronisation and information exchange through a network typically take much longer. Another disadvantage is the fact that global data structures have to be replicated on every node for performance reasons. This sometimes leads to a larger total memory need. Classically, distributed memory computers contained dedicated hardware and use expensive interconnection networks. A newer choice in high performance computing is that of computer cluster, made out of low cost workstations (often standard personal computers) linked together through a network, usually Ethernet.

A generic choice. For medical applications, and more especially IGT, we believe that a cluster of symmetric multi-processor (typically PCs) connected by an internal network is a good trade-off between the power and the cost of the parallel platform. The system can be used as a research tool or as an embedded system in a clinical environment. In this chapter, we used up to 10 PCs of our lab (bipro Pentium III 933 Mhz operating Linux 2.2.18/libc2.1), connected by a fast Ethernet Network (100 Mbps using 2 interconnected 1Gbps switches). Such a hardware configuration is already present in many labs and hospitals.

7.2.2 Software choices

Since we have a sequential version of the algorithm, we looked for a method to parallelise it with minimum reprogramming. A parallel programming model that seemed appropriate is the Single-Program-Multiple-Data (SPMD) approach, in which all the processors involved execute the same program, but on different data. We used an OpenMP compliant C compiler to program multi-processor machines and the Message Passing Interface (MPI) to coordinate the different nodes of the cluster. One of the main advantages of using OpenMP and MPI is the portability over many different kind of SMP clusters. Both OpenMP and MPI are standards and do not depend on the machine architecture, operating system, and network topology. Moreover, they both use the same programming model (SPMD). We now detail the main features of OpenMP and MPI.

OpenMP

OpenMP consists in a set of compiler directives and library functions that can be used to specify the behaviour of a program when executed on shared memory multi-processor computers (OpenMP, 1998). The OpenMP standard exists for the C, C++, and Fortran languages. All the code sections in this paper use the OpenMP C standard. A large part of the OpenMP C standard is implemented as “pragma” compiler directives, which eases the parallelisation of sequential C code and enables the compilation of C programs using OpenMP by standard C compilers. We now describe two of the core notions of OpenMP: *parallel sections* and *parallel “for” statements*.

A parallel section is a piece of code executed by all the processors of some node. The only difference between the flows of instructions executed by different processors is the presence of a unique identification number for each node.

```
#pragma omp parallel
{
    ... this part is executed in parallel by all the processors
}
```

By default, all variables that are global to the parallel section are shared by all the processors. In order to avoid the concurrent and possibly incoherent modification of some of the variables by different processors, it is possible to declare them as private, in which case the variable is replicated on all processors.

The parallel “for” statement seems to be the most powerful feature of OpenMP. It enables the parallelisation of “for” loops. The only constraint is that all iterations have to be independent of each other, which means that the result of the execution of the “for” loop does not depend on the order of execution of the different iterations. This way, the execution of the “for” can be done in parallel by the available processors.

```
#pragma omp parallel for
for(i=0; i<n; i++)
{
    ...
}
```

MPI

MPI is a standard for communication libraries between the nodes of a cluster (MPI, 1995). There are MPI bindings for the C/C++ and Fortran languages. As in OpenMP, each MPI node has a unique identification number called the *rank*. Among the most powerful functions provided by MPI, we can:

- **send** a message to a node,
- **receive** a message from a node,
- **broadcast** a message from a node to all other nodes,
- **scatter** subparts of a “list” to different nodes,
- or **gather** the subparts of a “list” from nodes.

An important difference between MPI and OpenMP is that each MPI process has its own data and variables, as the processes are not supposed to be able to share their memory.

The programming model

As stated in Section 7.2.1 we use a cluster of multi-processor workstations. Using MPI, we run a UNIX *process* on each machine of the cluster. Each process uses OpenMP to start several *threads* on its machine. A thread is a light weight UNIX process that shares the same memory space with all other threads issued from the same *parent process*. Since processes do not have access to each other’s memory, we run them on different workstations, while threads that share the same memory space are spawned on the same machine. For efficiency reasons, we choose to run on each machine a number of threads equal to its processor number. The kernel of the operating system automatically assigns different threads to different processors. Processes running on different workstations collaborate to solve the problem. Among them, there is a special process called the *master* that does everything that cannot be done in parallel, such as input/output (I/O) operations and tasks that have to be done sequentially. All the other processes are called *slaves*. In our program the master is *not dedicated*, which means that it also does everything that regular slaves do.

7.3 The sequential algorithm

The algorithm we parallelise in this thesis computes a parametric transformation (rigid, similarity, or affine) only from correspondences between very similar areas in both images. Firstly, we find point-to-point correspondences between the floating image (image to register) and the reference image. Then, we find the transformation that best superimposes the matched points. The point correspondences are obtained using a block matching strategy. This procedure is extensively described in (Ourselin et al., 2001c) for the rigid registration of anatomical sections, in (Ourselin et al., 2000) for the multi-modal rigid registration of medical images, and in (Prima et al., 2000) to compute the mid-sagittal plane of the brain. In order to quickly approach the desirable optimum and to extend the capture range of the search, a multi-resolution scheme is used. In the above papers, we used a coarse to fine strategy for the block sizes. Here, we decided to use a small and constant block size ($4 \times 4 \times 4$ voxels) and to subsample the original images by (at most) a factor two in each axis at each level of the multi-resolution pyramid.

At the low resolution level, the search for correspondences is started either from the identity or from any provided initial transformation. Then, the registration parameters of each resolution level are used as the initialisation of the search at the next pyramid level, until the highest level is reached. As we will discuss in Section 7.5.3, an acceptable registration can be obtained before the highest resolution. Within each pyramid level, the optimisation is iterative, and we found experimentally that 3 iterations were sufficient to obtain an approximate convergence. For each iteration, the rigid transformation is computed by robustly minimising the distance between matched points using Least Trimmed Squares (LTS) (Rousseeuw et Leroy, 1987). The global organisation of the algorithm is briefly described in Fig. 7.3.

In order to further improve the robustness and speed-up in the algorithm, we first sort the image points using a local variance (computed for each block). This way, we can focus on a subset of the image representing the relevant voxels. The local variance is also used by (Netsch et al., 2001) and is very attractive especially for large data volumes. By default, we use all the points for the low level (the variance percentage is equal to 100% for the low resolution level), and we divide by two the number of relevant voxels at each pyramid level, with a lower bound (typically 20%). This means that all the image information is taken into account for computing large displacements (at the low pyramid level), and the algorithm adaptively focuses on relevant image parts when estimating a more precise motion.

7.4 Parallel implementations

A profiling of the sequential version of the algorithm showed that the program spent most of its computation time (about 93%) in the vector field computation (Fig. 7.7, case of one mono-processor workstation). The remaining time was shared between image resampling, LTS minimization, and I/O operations. Hence, our first concern was to parallelise the vector field computation. We investigate in Section 7.4.1 an MPI implementation and show in Section 7.4.2 how OpenMP can be

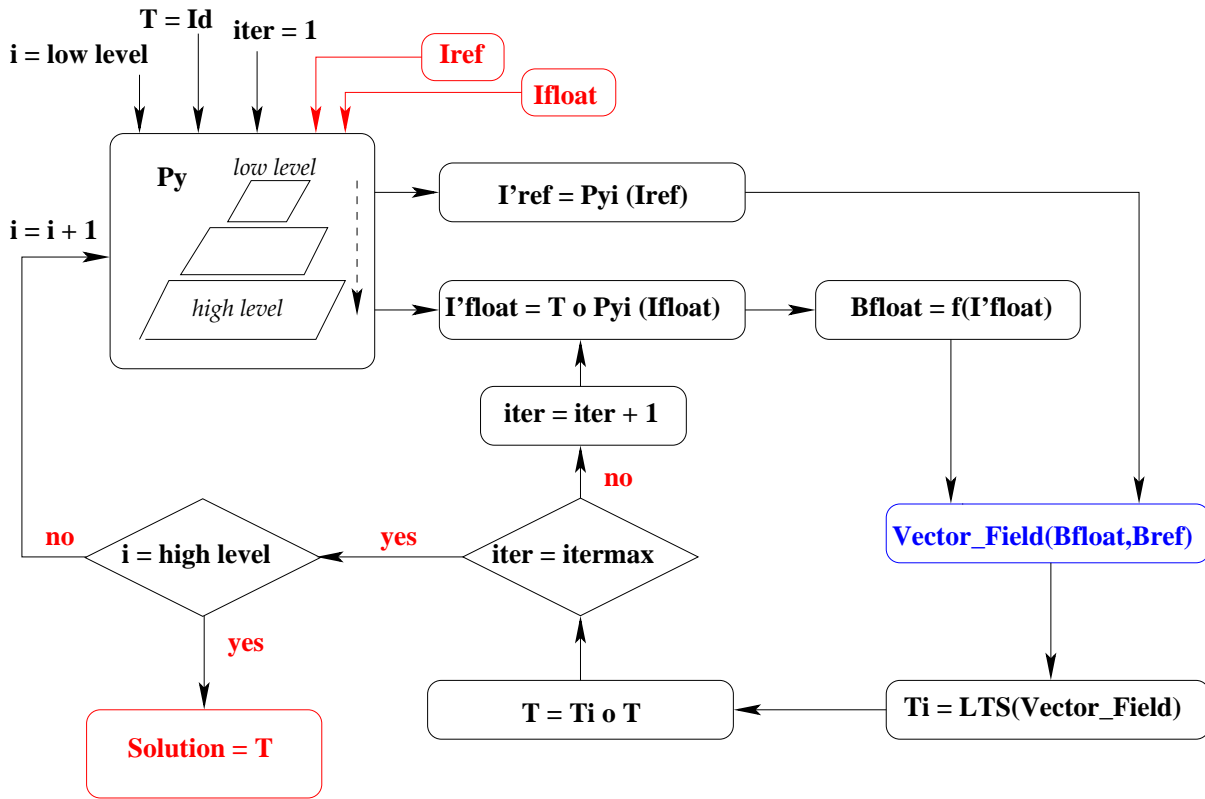


FIG. 7.3 – Simplified diagrams of the registration algorithm. We notice in blue the vector field computation, that we would like to parallelise.

used to further improve the computation times with multi-processor machines. Then, using this parallel vector field computation, we found that image resampling was the limiting operation. With a large number of processors, it even took almost all of the computation time. As a consequence, the second concern was to parallelise the image resampling, detailed in Section 7.4.3.

7.4.1 MPI implementation of the vector field computation

Since this is the most time consuming step of the algorithm, it is important to make all processors participate. The algorithm 6 explains the loop for a single pyramid level. Let $List_{blocks}$ be the list of selected blocks (those which have a high enough variance, see Sec. 7.3) and N_{blocks} its size.

For the parallel algorithm, we choose a master slave implementation (see Section 7.2.2). Each process has a copy of the initial images, and applies locally the resampling in order to limit the communication time. The master divides the list of N_{blocks} blocks into N_{procs} sub-lists where N_{procs} is the total number of machines, including the slaves and the master. Each process computes N_{blocks}/N_{procs} block displacements, and sends its local sub-list Sub_i of correspondences to the master. Then, the master computes the new transformation and broadcasts it to all the slaves (algorithm 7).

Algorithm 6 (sequential implementation of the vector field computation)

- 1: **for** each iteration **do**
- 2: **for** $i = 1..N_{blocks}$ **do**
- 3: **compute** the block \mathcal{B}'_i that best matches block \mathcal{B}_i
- 4: **end for**
- 5: compute the new transformation T_{new}
- 6: $T \leftarrow T_{new} \circ T$
- 7: resample the current floating image using T_{new}
- 8: **end for**

Algorithm 7 (parallel implementation of the vector field computation)

- 1: **for** each iteration **do**
- 2: **parallel for** $i = 1.. \frac{N_{blocks}}{N_{procs}}$ **do**
- 3: **compute** the block \mathcal{B}'_i that best matches block \mathcal{B}_i
- 4: **end parallel for**
- 5: **Slaves:** send the sub-list Sub_i to the master
- 6: **Master:** $List = Sub_1 \cup Sub_2 \cup Sub_3 \cup \dots \cup Sub_{N_{procs}}$
- 7: **Master:** compute the new transformation T_{new}
- 8: **Master:** $T \leftarrow T_{new} \circ T$
- 9: **Master:** broadcast T to all the processes
- 10: **Slaves and Master:** resample the current floating image using T
- 11: **end for**

7.4.2 OpenMP implementation of the vector field computation

Thanks to OpenMP, we may further reduce the communication time when using bi-processor workstations. Indeed, we can use MPI to distribute processes on each processor, but the interesting feature of OpenMP is that sharing the memory between threads on the same machine reduces the communication time. Thus, the idea is to use OpenMP within each bi-processor machine, and MPI to manage the cluster of machines. In Figure 7.4, we present the OpenMP computation time for different pyramid level from $32 \times 32 \times 32$ to $256 \times 256 \times 124$ on a bi-processor machine. We expected an acceleration of about 50%, and we obtained approximately 48%. In practice, using OpenMP instead of MPI did not significantly reduce the computation time, but decreased the necessary amount of memory. In the MPI case, we have to replicate the input data for each processor of a multi-processor machine, and that could be very constraining when using large images in floating point representation.

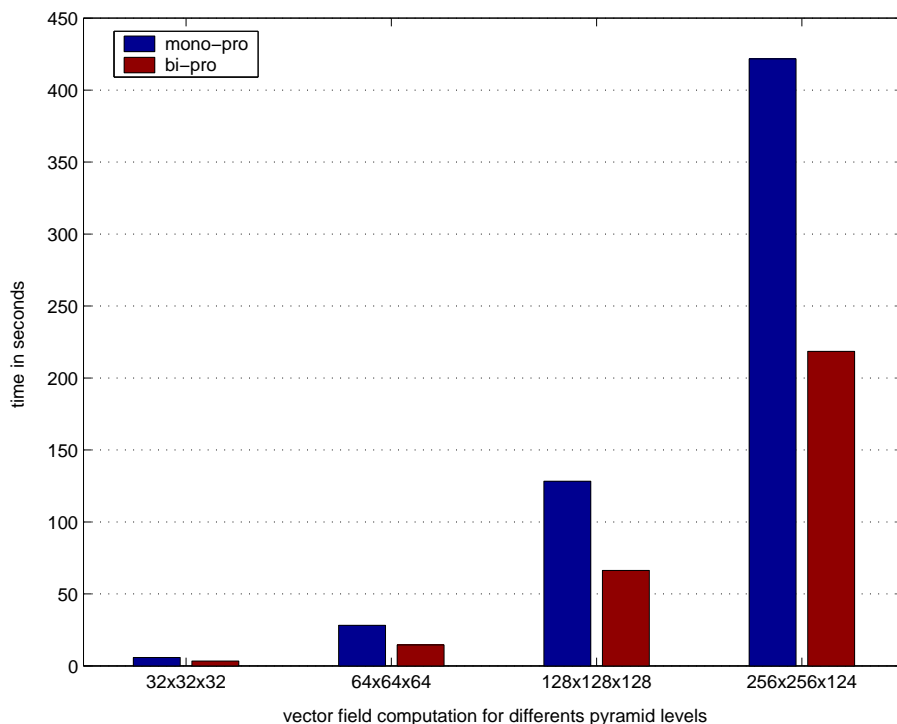


FIG. 7.4 – *OpenMP implementation of the vector field computation on mono- and bi-processor machines for different levels of the pyramid.*

7.4.3 OpenMP implementation of image resampling

As the number of processors used becomes high, the resampling of images takes a higher percentage of the total computation time (see Fig. 7.6). An MPI implementation of the resampling would ask each process to take a part of the image, resample it and then send it to every other process. The communication time would certainly be larger than the computation time for the sequential

implementation.

With an OpenMP implementation, each process (i.e. machine) does the resampling of all the points, but it shares the load among all the processors available on the machine. The current implementation uses this last approach. Since the resampling function processes all the points in a single “for” loop, the parallel version uses the *parallel “for” statements* of OpenMP, and the algorithm 8 is replaced by the algorithm 9. In figure 7.5, we present the computation time for different resampling of images with sizes ranging from $64 \times 64 \times 64$ to $512 \times 512 \times 512$. We expected an acceleration of about 50%, and we obtained 40%. The difference between theory and experimental results are essentially due to the bounded memory access speed (in our case 133 Mhz for 933 MHz Pentium III bi-processor).

Algorithm 8 (sequential implementation of image resampling)

- 1: **for** each point of the image **do**
 - 2: resample point using the transformation
 - 3: **end for**
-

Algorithm 9 (parallel implementation of image resampling)

- 1: **parallel for** each point of the image **do**
 - 2: resample point using the transformation
 - 3: **end parallel for**
-

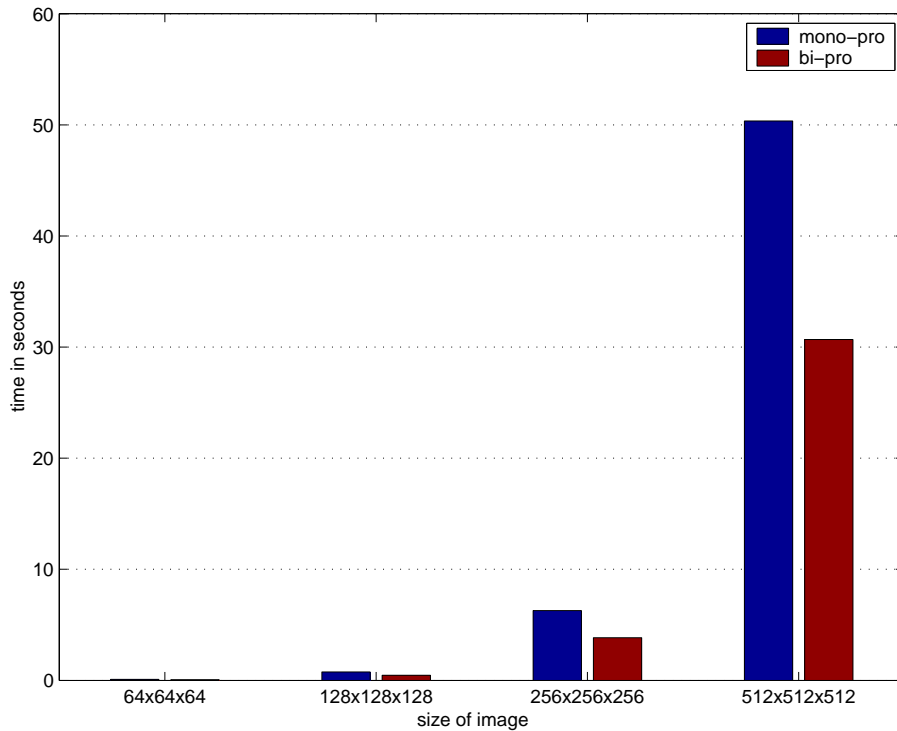


FIG. 7.5 – *OpenMP* implementation of image resampling on mono- and bi-processor machines for different image sizes.

7.5 Experiments

We illustrate our algorithm with two data sets. The first one is an MR/CT multi-modal case from the Vanderbilt database (West et al., 1997). These images have a low resolution ($256 \times 256 \times 26$ voxels of size $1.25 \times 1.25 \times 4 \text{ mm}^3$ for the MR and $512 \times 512 \times 28$ voxels of size $0.65 \times 0.65 \times 4 \text{ mm}^3$ for the CT) but they represent a typical multi-modal registration in a clinical application. To simulate an IGT application, we also used sets of pre- and post-operative T1 weighted MR images, acquired by La Pitié Salpêtrière Hospital (Paris) in the context of the treatment of Parkinson’s disease by deep brain stimulation (DBS). These images typically have about $256 \times 256 \times 124$ voxels of size $0.9375 \times 0.9375 \times 1.4 \text{ mm}^3$.

We registered the CT image on the MR-T1 weighted image, and the post-operative image on the post-operative image. As explained in Section 7.2.1, we used up to 10 PCs of our lab (bipro Pentium III 933 Mhz operating Linux 2.2.x/glibc2), connected by a fast Ethernet Network (100 Mbps using 2 interconnected 1Gbps switches). We applied our algorithm with mono-processor and bi-processor architecture independently, from one to ten machines. For each case, we made 100 registrations in order to estimate the mean time of the vector field computation and the mean time for rest of the program.

7.5.1 Computation times of the parallel section

We present in Figure 7.6 the wallclock time for a typical registration problem, as a percentage of the computation time with one single CPU workstation, with respect to the number of machines of the cluster. The first observation is that the total computation time is drastically reduced with the first machines (82% of gain for 4 bi-processor machines), and decreases much more slowly with each additional machine (only a 10% gain for the next 6 machines).

The second observation is that the computation time of the vector field drops from 93% of the total computation time (for a mono-processor machine) to 51% (for a cluster of 10 bi-processor machines), reaching the computation time of the sequential part (which is obviously constant). This effect is more visible in Fig. 7.7, where we display the percentage of the time spent in the vector field computation and in the remaining sequential part. This means that we cannot gain much more by using additional machines: we need to investigate the parallelisation of the “constant time operations” to further improve the time performance. This will be discussed in Section 7.6.

In Fig. 7.7, it is obvious that using bi-processor machines is much more efficient than the same number of mono-processor machines. From a pecuniary point of view, it is also rather obvious that

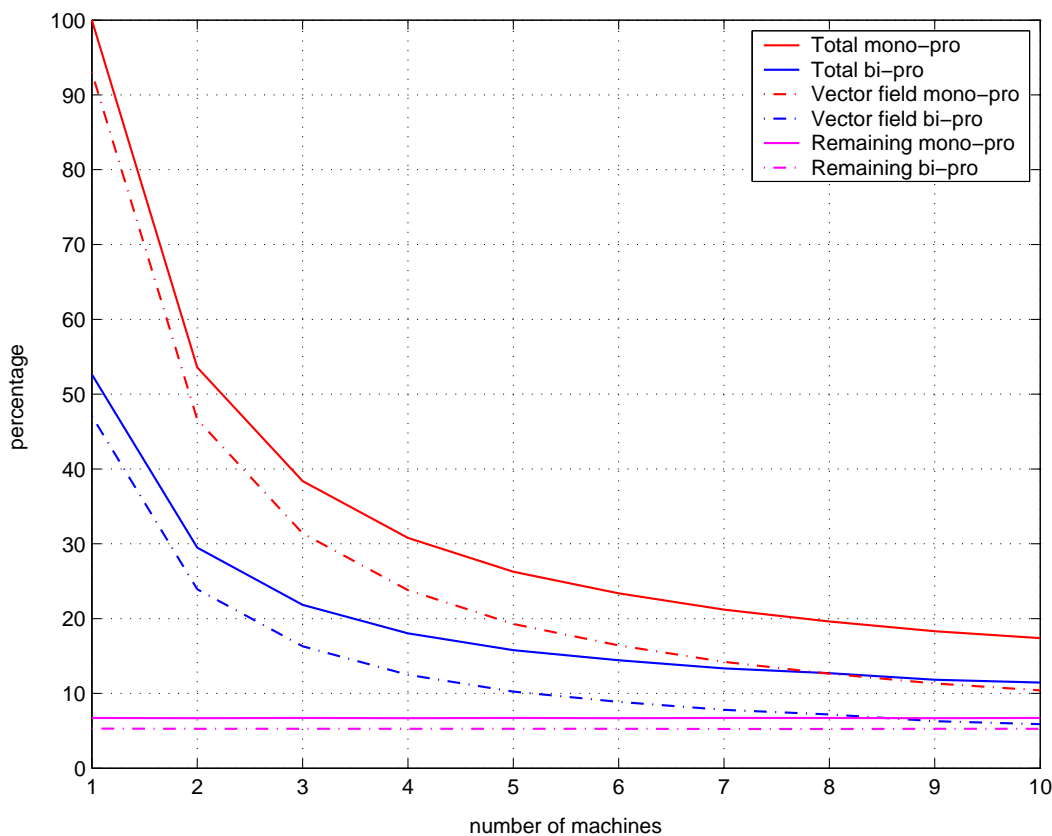


FIG. 7.6 – *Computation time of the algorithm using mono-processor and bi-processor from 1 to 10 workstations. We can see the time percentage for the parallel (vector field computation) and sequential (remaining) part of the program.*

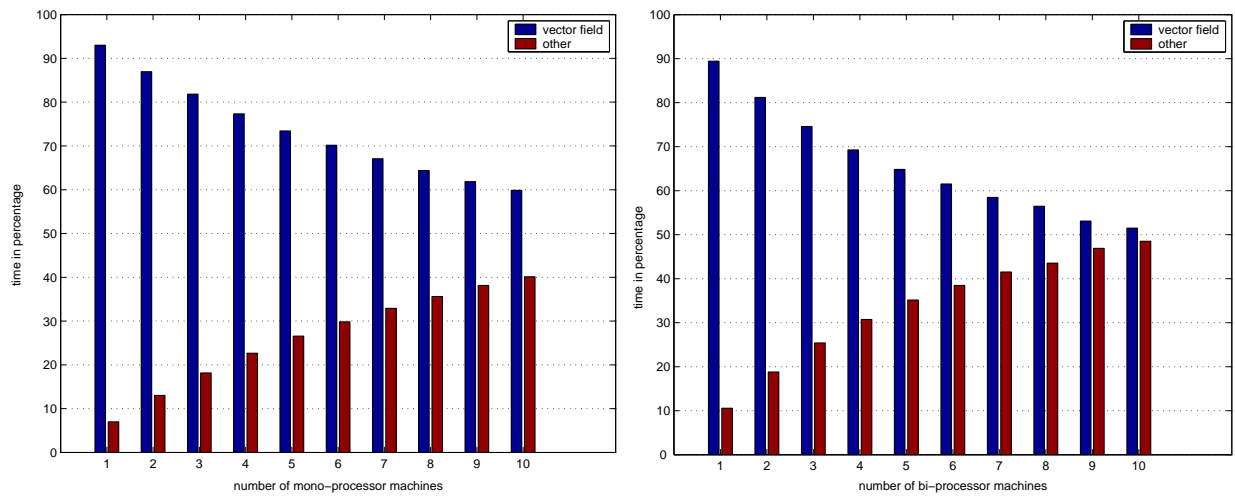


FIG. 7.7 – Percentage of the time spent in the vector field computation and in the remaining sequential part, for 1 to 10 mono-processor machines (on the left), and 1 to 10 bi-processor machines (on the right).

bi-processor PCs are “cheaper” (currently, we can buy roughly 4 bi-processor central units for the same price as 5 mono-processor ones). To evaluate more precisely the gain of bi-processor machines (and incidentally the gain of OpenMP with respect to MPI), we need to compare the gain for the same number of processors.

7.5.2 Performance analysis

Figure 7.8 shows the speedup of the parallel implementation of our algorithm as the number of CPUs increases. The speedup is normalised by the execution time on a single CPU workstation. This experiment was done using 1 to 10 mono-processor machines (a single processor of each workstation has been used), and 1 to 10 bi-processor machines (the corresponding curve is interpolated for an odd number of processors).

To evaluate the quality of the performance, we also plot the theoretical speedup factors provided by Amdahl’s law. This law simply states that, if $F\%$ of the code is sequential, and the remaining code is parallelised on N processors, the maximum speedup factor (with no communication delays) is:

$$S = \frac{1}{F + \frac{1-F}{N}}$$

Using the “constant time” values displayed in Figure 7.6, we estimated that $F \approx 7\%$ for the mono-processor case, and a slightly inferior value of 6% for the bi-processor case, thanks to the OpenMP parallelisation of the image resampling (Section 7.4.3).

It is interesting to note that the Amdahl’s law provides an upper limit on the speedup factor, in our case $\lim_{N \rightarrow \infty} S \approx 14.29$ for mono-processor workstations, and $\lim_{N \rightarrow \infty} S \approx 16.67$ for bi-processor

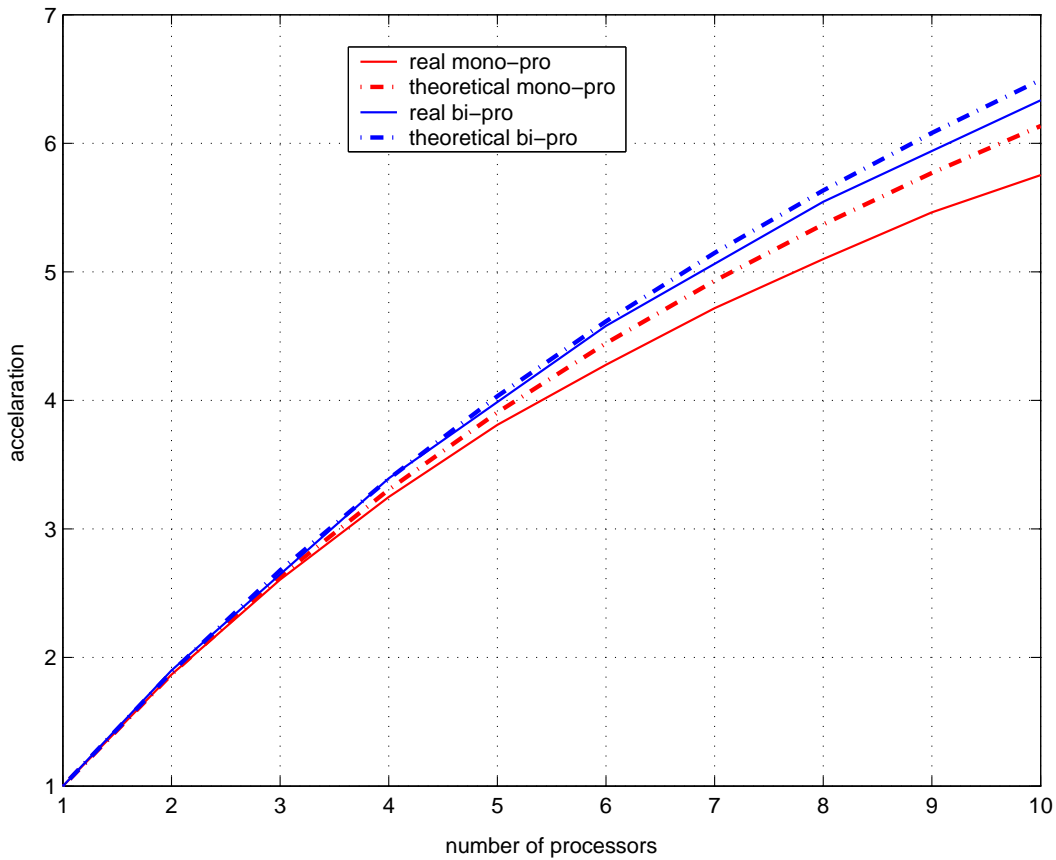


FIG. 7.8 – *Speedup of the implementation, normalised to the execution time on a 1 CPU Pentium III 933 Mhz. We can see the difference between theoretical and real acceleration due to the communication times.*

ones. In practice, however, there is an overhead coming from communication times between the machines and the observed speedup will be less than predicted by Amdahl's law.

As expected, the measured speedup is higher for bi-processor machines (the sequential part takes a smaller time) but it is also relatively closer to its theoretical curve. This can be explained by a lower communication overhead thanks to the shared memory (OpenMP part). There are indeed two steps of the algorithm where the master has to communicate *simultaneously* with all the processes: for gathering the matchings from the slaves and for broadcasting the newly computed transformation. In such cases, the communication time increases with the total number of nodes, which is two times larger for a cluster of mono-processors than for a cluster of bi-processors.

As a conclusion, it is definitely cheaper, faster, and more efficient to use bi-processor machines. Now, the question is how many (bi-processor) machines do we need to register our images in less than a given time (typically 1 mn for IGT applications)?

7.5.3 Influence of the data size

In the previous sections, we were only interested in the speedup factor, but it is clear that the computation time depends on the volume of the data being registered. We report in the following table the registration times (in seconds) for different cluster configurations and two main types of data. Moreover, we verified on other data that the computation time was directly proportional to the size of the data: we indicate below the mean computation time per million of voxels.

Data type	Sequential	One bi-pro	5 bi-pro.	10 bi-pro.
Vanderbilt ($1.7 \cdot 10^6$ voxels)	118 s	63 s	19 s	14 s
Salpêtrière ($8.1 \cdot 10^6$ voxels)	600 s	316 s	95 s	69 s
Time for 10^6 voxels	72 s	38 s	11.5 s	8.3 s

If the computation times are excellent for small image volumes, even with a reduced cluster of 1 bi-processor PC (here a Pentium III 933 Mhz), we need at least 10 machines to reach a computation time of about 1 mn for very large data volumes.

To highlight the importance of the image size we used here, we note that the IGT application presented in (Gering et al., 2001) used intermediate image size ($256^2 \times 60 = 3.9 \cdot 10^6$ voxels), registered in about five minutes. Extrapolating our computation times to this image size would give respectively 2mn30, 45, and 33 seconds with 1, 5, and 10 bi-processor machines, which are all acceptable computation times in this application.

7.5.4 Trade-off between precision and computation time

Even if we finally obtained registration times of the order of one minute, which was our aim for IGT applications, one could think of applications where we need to register higher resolution images and/or reduce the number of machines. In this case, it seems difficult to further improve the computation times with parallelism without modifying the parallel algorithmic scheme (see Section 7.6). However, the pyramidal approach used in the algorithm provides a multi-scale transformation estimation. Moreover, the highest pyramid level takes about 73% of the total computation time (Figure 7.9). This suggests that we could drastically speed-up the registration by stopping the algorithm before it reaches the last pyramid level, at the cost of a lower precision on the transformation. The aim of this section is to estimate this loss in precision, and the corresponding speedup, with respect to the pyramid level.

To estimate the loss in precision of the transformation with respect to the pyramid level, we used the transformation T_0 obtained with the high level as the reference (our “ground truth” for this experiment), and we want to compute the residual error on the transformation T_i at another level i . As a “difference of transformations” is difficult to interpret, we choose a set of representative points C_j (we took points at $1/4$ and $3/4$ of each maximal coordinate of the image), and we computed

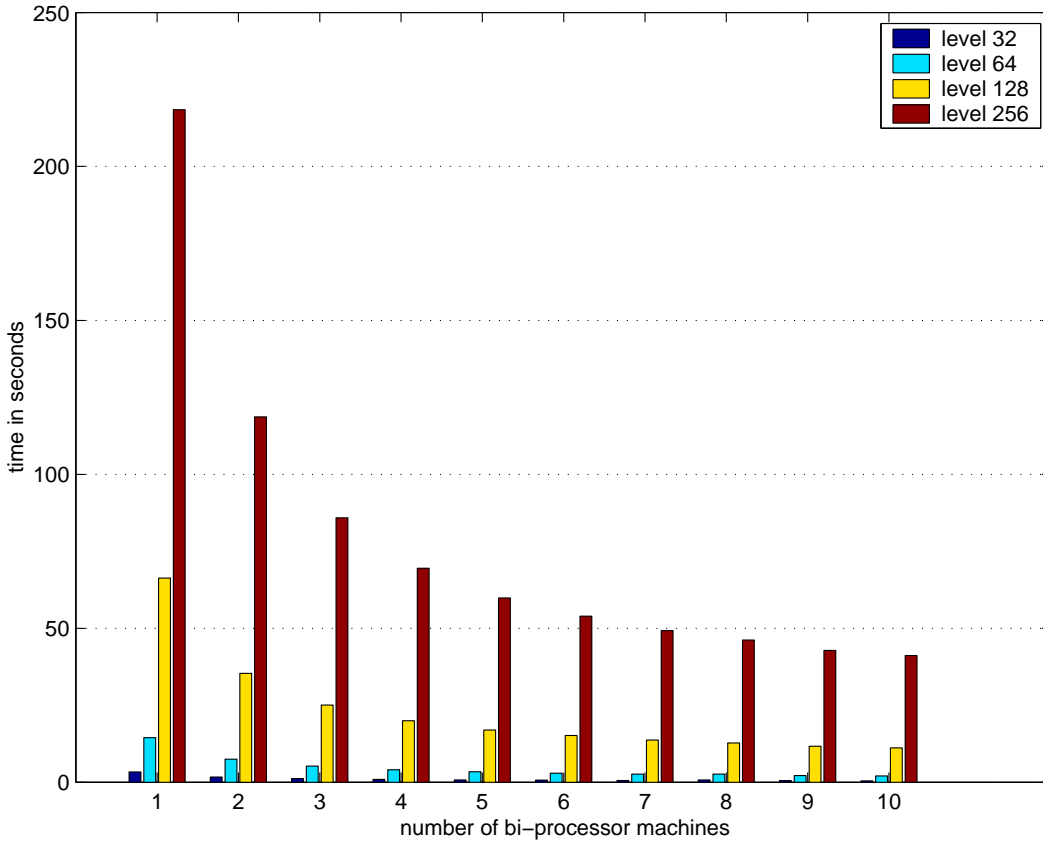


FIG. 7.9 – Computation time of each pyramid level with 1 to 10 bi-processor workstations. One finds that the first level takes 1% of the total computation time, the second level 4%, the third level 22%, and the last level 73%.

the mean localisation error for each transformation as follows:

$$RMS(T_i) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_j \|T_o.C_j - T_i.C_j\|^2}.$$

We report in the following table the relative precision of each pyramid level for the three high resolution datasets of pre- and post-operative MR images. We should note that there are some important deformations between the images due to the surgical operation and artifact (distortion due to air-brain interfaces, presence of electrodes, ...).

	Data set 1	Data set 2	Data set 3
Image dimension	$256^2 \times 124$ voxels	$256^2 \times 124$	$256^2 \times 128$
Voxel size	$0.94^2 \times 1.3$ mm	$0.90^2 \times 1.0$ mm	$0.98^2 \times 1.4$ mm
$RMS(T_3)$	3.54 mm	10.7 mm	8.96 mm
$RMS(T_2)$	2.80 mm	1.08 mm	2.60 mm
$RMS(T_1)$	0.92 mm	0.68 mm	0.71 mm
$RMS(T_0)$	reference	reference	reference

In all cases, the relative precision of the transformation at level 1 is still below the voxel size. Moreover, we computed that it corresponds to a relative precision of 0.2 mm at the center of the brain. Thus, an optimal trade-off between precision and computation time seems to be obtained by stopping the algorithm at pyramid level 1. We display in Figure 7.10 the full and “level 1” resolution times for different numbers of bi-processor machines: we obtain a one minute registration with only two bi-processor machines. With low resolution images (the Vanderbilt database), we obtain even more impressive computation times: from 21 seconds for 1 (bi-pro) PC to 7 seconds for 5 (bi-pro) PCs.

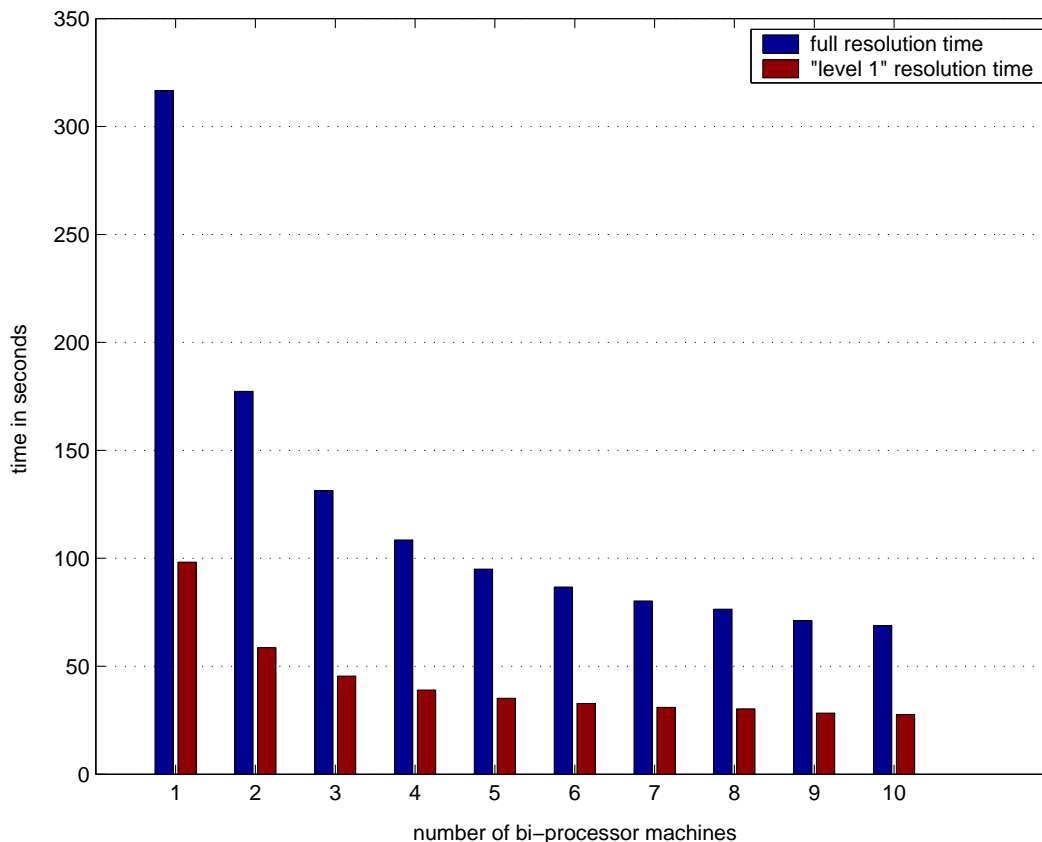


FIG. 7.10 – *Computation times for the full resolution (T_0) in blue and the “level 1” resolution (T_1) in red for 1 to 10 bi-processor workstations*

7.6 Discussion

In the last section, we obtained registration times of the order of one minute for medium resolution images, but we had to reduce the accuracy in order to obtain similar times with higher resolution images or with a lower number of machines. Another way to further improve the computation times without reducing the precision of the algorithm is to modifying the parallel algorithmic scheme. As stated in section 7.5.2, the theoretical lower bound on the execution time is due to the

sequential sections of the algorithm (in our case the resampling of the entire floating image).

In the first algorithm, every process resamples entirely the floating image. The main idea is that processes should be resampled only the smallest necessary part of the floating image.

At the beginning of the algorithm, each process computes the variance of all the blocks in the initial floating image and sorts blocks by their variance. Every process j builds a list $List_{blocks}$ of the relevant blocks that it will have to process. Like in algorithm 7, each process computes the matches for N_{blocks}/N_{procs} blocks. Since we do not want each process to resample the entire floating image, we require the processes to resample only the part of the floating image that is contained in the blocks for which it must find the matches. Since at no point in the algorithm any process has the complete current floating image, the selection of relevant blocks using their variance (see section 7.3) must be performed on the initial floating image. Assuming that we have a block $\mathcal{B}^{(ini)}$ in the initial floating image for which we know the center position $C^{(ini)}$, we find its position in the current floating image C by applying the current transformation. In order to find the values of the components of the block in the current floating image, we resample in the initial floating image a block centered on C (see algorithm 10).

Algorithm 10 (finding the elements of a block $\mathcal{B}^{(ini)}$ in the current floating image)

Require: the center C in integer coordinates of a block in the current floating image; the block centered around C must be inside the reference image

Ensure: a sub-image \mathcal{B} containing the intensities of the elements of the block

1: **for** each (x,y,z) in a cube the size of a block centered on C **do**

2: ${}^t(x',y',z') \leftarrow T^{-1} \circ {}^t(x,y,z)$

3: **end for**

Cases of blocks out of bounds

There is a possibility that the coordinates of the block that we want to find not to be entirely included in the reference image. In this case, the block is replaced by another block in the decreasing order of the variance. Algorithm 11 gives a simple, yet efficient way of testing whether a block is entirely included in the current floating image. The test requires a minimal computation power and can be performed *before* the resampling of the block, thus avoiding un-necessary computations.

When employing the algorithm 10 it is possible that some of the voxels of the block \mathcal{B} be outside the initial floating image. Figure 7.11 shows the initial floating image in blue, and the current floating image. Figure 7.11a shows a red block from the initial floating image. By applying the transformation, we would obtain the block in figure 7.11b. However, since the blocks that we consider are parallel to the bounds of the current floating image, we will apply the inverse transformation to the points in the block in figure 7.11d and therefore try to find a value for the points in the red square in figure 7.11c. For some of them we can not for the reason that they are outside the image bounds.

Algorithm 11 (test whether a block is entirely included in the image)

Require: the sizes X, Y, Z of the target image, the isotropic size Δ of a block and the coordinates

x_C, y_C, z_C of the center of the block

Ensure: a boolean value: **true** if the block is entirely included in the image, **false** otherwise

- 1: **if** $\Delta/2 < x_C < X - \Delta/2$
and $\Delta/2 < y_C < Y - \Delta/2$
and $\Delta/2 < z_C < Z - \Delta/2$ **then**
 - 2: return **true**
 - 3: **end if**
 - 4: return **false**
-

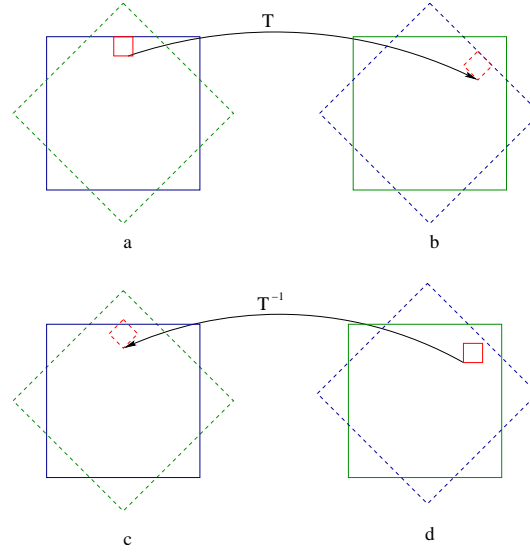


FIG. 7.11 – When using algorithm 10, some points might not be inside the initial floating image.

This happens when the distance $C^{(ini)}$ from the center of the block in the initial floating image to the closest bound is less than half the diagonal of the cube:

$$\frac{\sqrt{3}}{2}\Delta < x_{C^{(ini)}} < X - \frac{\sqrt{3}}{2}\Delta \quad (7.1)$$

$$\frac{\sqrt{3}}{2}\Delta < y_{C^{(ini)}} < Y - \frac{\sqrt{3}}{2}\Delta \quad (7.2)$$

$$\frac{\sqrt{3}}{2}\Delta < z_{C^{(ini)}} < Z - \frac{\sqrt{3}}{2}\Delta \quad (7.3)$$

A solution to this problem is, immediately after choosing the blocks, to eliminate those which do not satisfy the conditions in equations (7.1), (7.2) and (7.3) and to replace them with other blocks in the decreasing order of the variance.

An improved parallel algorithm

After having validated a block \mathcal{B} using algorithm 11 and the obtained its elements using algorithm 10, a process searches for its match in the reference image around the point C . Each process sends the matches that it found to the master process which computes the new transformation that it sends back to the slaves. The pseudo-code for a complete iteration is given in algorithm 12.

Algorithm 12 (a complete iteration of the second algorithm)

Require: a list $List_{blocks}$ of relevant blocks of the initial floating image ordered by their variance

```
1: for each  $\mathcal{B}^{(ini)}$  in  $List_{blocks}$  do
2:    $C^{(ini)} \leftarrow$  center of  $\mathcal{B}^{(ini)}$ 
3:    $C \leftarrow Round\_To\_Integer(T \circ C^{(ini)})$ 
4:   if the block centered in  $C$  is contained entirely in the current floating image according to
       algorithm 11 then
5:      $\mathcal{B} \leftarrow$  the correspondent of the block  $\mathcal{B}^{(ini)}$  in the current floating image according to
       algorithm 10
6:     compute the match  $\mathcal{B}'$  around  $C$  in the reference image of block  $\mathcal{B}$ 
7:     Slaves: send the sub-list  $Sub_j$  to the master
8:     Master:  $List = Sub_1 \cup Sub_2 \cup Sub_3 \cup \dots \cup Sub_{N_{procs}}$ 
9:     Master: compute the new transformation  $T_{new}$ 
10:    Master:  $T \leftarrow T_{new} \circ T$ 
11:    Master: broadcast  $T$  to all the processes
12:   else
13:     append to  $List_{blocks}$  the largest variance block not in  $List_{blocks}$ 
14:   end if
15: end for
```

The main difference between this algorithm and the previous one is that it lacks the “resample the current floating image using T_{new} ” step. Resampling of only certain points is done “on the fly” as it is needed.

7.7 Conclusion

The registration algorithm we chose to parallelise computes at each step a sparse vector field by block matching, and uses that vector field to estimate a robust parametric (rigid to affine) transformation using Least-Trimmed-Squares. This estimation is embedded in a multi-scale framework. A profiling of the program showed that 93% of the time was spent in the vector field computation, the other 7% being spent in image resampling, LTS minimisation, and I/O operations. Thus, we proposed parallel MPI and OpenMP implementations of the vector field computation, with a re-

sulting acceleration of approximately 48% on two processors. In practice, using OpenMP instead of MPI did not significantly reduce the computation time, but decreased the amount of necessary memory. We also proposed an OpenMP implementation of the resampling that provides a speedup of a bit less (40%), mainly due to memory access limitations.

The speedup results on more than two processors closely follow the theoretical bound given by Amdahl’s law. For the same number of processors, the parallelisation appears to be slightly more efficient for bi-processor machines (thanks to memory sharing in OpenMP). Since they are also relatively cheaper (roughly 4 bi-pro, i.e. 8 processors, for 5 mono-pro), we can conclude that a small cluster of bi-processor PCs is an optimal choice.

The computation times themselves are excellent on small images (19 seconds for 5 bi-processors on Vanderbilt images), and still very good on typical intra-operative and high resolution MR images: respectively 45 seconds and 1mn35 for 5 bi-pro, 33 and 70 seconds for 10 bi-pro workstations. For this last configuration, the computation time of the vector field equates the computation time of the sequential part. This means that we cannot gain much more by using additional machines.

The analysis of the multi-scale transformation estimation shows that one way to further accelerate the algorithm (or reduce the number of machines) is to slightly decrease its accuracy. Experiments showed that the relative precision of the transformation at level 1 is still below the voxel size, for only 27% of the total computation time. The registration of high resolution MRI now takes only 1 mn on a cluster of only 2 bi-processor PCs. With lower resolution images (the Vanderbilt database), we even obtain a registration time of 15 seconds on the same cluster configuration.

Another way to improve the computation times without reducing the precision of the algorithm is to modify the parallel algorithmic scheme. As stated in Section 7.5.2, the theoretical lower bound on the execution time is due to the sequential sections of the algorithm (in our case the resampling of the entire floating image). To reduce the computation time of this part, the main idea would be to resample the image only at necessary voxels within each process. As each process computes the matches for only a few blocks, it should only resample the part of the floating image which is within these blocks. However, this means that the selection of relevant blocks (see Section 7.3) cannot be done at each iteration as before, since some blocks may no longer overlap with the reference image. To solve this problem, the idea is to pre-compute an approximate variance of each bloc (since the variance depends on the block size, it has to be done at each pyramid level). Then, at each iteration, select the relevant blocs that entirely overlap the reference image, and resample the floating image only on these blocs, “on the fly”. With such an approach, one could expect to resample only $20\%/Num_{proc}$ of the image per processor at the highest pyramid level, which could lead to a cumulative resampling time of less than one second on 5 bi-processor machines instead of 17 seconds for a high resolution image.

The results obtained in this chapter, both in terms of computation time for registration and methodology for parallelisation, open research avenues for the massive treatment of medical image databases, such as the quantification of disease evolution on a large number of patients, or information retrieval and exploration in large image collections.

Troisième partie

Applications

Chapitre 8

Le projet QAMRIC

Dans ce chapitre, nous présentons la reconstruction tridimensionnelle de coupes optiques du cerveau d'un individu décédé de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette étape est une composante clé pour être à même de comparer un volume histologique avec des images IRM. Dans

une seconde partie, nous présentons un recalage affine entre la reconstruction optique tridimensionnelle et une acquisition IRM du même individu. Enfin, nous utilisons notre algorithme de calcul du plan médian sagittal, outil d'aide à l'inspection visuelle des images IRM par le neuroradiologue, sur la base de données d'images du projet QAMRIC.

8.1 Introduction

Pouvoir corrélérer des anomalies pathologiques visibles sur les tissus d'une image histologique avec des signaux anormaux sur des images IRM (*post mortem* ou *in vivo*) est essentiel afin de mieux comprendre certaines maladies neurologiques. Pour l'instant, la localisation d'une anomalie tissulaire entre une coupe histologique et une image IRM est fondée sur l'inspection visuelle d'un expert, par exemple un clinicien, un radiologue, ou un anatomopathologiste. Par une gymnastique intellectuelle, l'expert met en correspondance mentale une zone anatomique d'intérêt de la coupe histologique sur l'image IRM. Ce procédé, est dans de nombreux cas, suffisant pour permettre à l'expert de situer une même zone anatomique entre les deux images. Cependant, pour certaines pathologies, l'expert désire avoir une précision plus importante, comme par exemple être capable de définir exactement où se situe un hyper signal visible dans une image IRM sur une coupe de tissus du même individu. Dans ce cas, deux problèmes se posent pour l'expert. Tout d'abord, il doit être capable de trouver sur quelle coupe histologique se situe l'information. Puis, une fois cette tâche achevée, il doit rechercher sur cette image où se trouve précisément l'hyper signal visible sur l'IRM. Nous imaginons facilement que ce travail peut être très fastidieux et très difficile, si de plus le signal recherché se trouve sur plusieurs coupes consécutives.

Localiser précisément un hyper signal d'une image IRM sur une coupe histologique est un point fondamental pour la compréhension de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. En effet, à l'aide de l'IRM, des anomalies (hyper signaux) ont été observées *in vivo* dans la matière grise du cerveau profond (voir la section 3.2.4). Des hyper signaux ont également été observés sur des IRM *post mortem*, laissant supposer un lien avec les changements pathologiques observés sur des coupes histologiques du cerveau. A l'heure actuelle, le diagnostic le plus fiable de la maladie est seulement réalisable par une analyse *post mortem* des tissus du cerveau. Pour cette analyse, le cerveau de l'individu est alors découpé en tranches. La possibilité pour le médecin de pouvoir comparer ces différentes données (IRM *in vivo*, IRM *post mortem* et coupes histologiques) pourra peut-être mettre en évidence des changements pathologiques identifiables sur l'IRM *in vivo*, et ainsi amener à un diagnostic précoce de la maladie. C'est cette volonté de corrélérer l'IRM avec l'histologie afin de mieux comprendre la maladie de Creutzfeldt-Jakob qui a donnée naissance au projet européen QAMRIC¹.

Dans la suite de ce chapitre, nous allons présenter divers résultats obtenus dans le cadre de ce projet, en utilisant les différents travaux méthodologiques de ce mémoire. Nous allons tout d'abord réaliser une reconstruction 3D de données optiques 2D du cerveau humain d'un individu décédé de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Puis nous fusionnerons cette reconstruction avec une acquisition IRM du même individu. Au travers de cette application, nous constaterons à quel point il est difficile de travailler sur des données contenant un agent infectieux tel que le prion. Enfin, nous calculerons le plan médian sagittal sur l'ensemble des acquisitions IRM disponibles² pour le projet QAMRIC.

1. Quantitative Analysis of MR Scans in Creutzfeldt-Jakob Disease, 1998-2001, numéro de projet : RTD/BMH4-CT98-6048. Site web : <http://www-sop.inria.fr/epidaure/Collaborations/QAMRIC/qamric.html>

2. Ces images IRM proviennent de patients dont on a soupçonné la maladie de Creutzfeldt-Jakob, confirmé ou

De cette manière, il sera plus aisé pour le neuroradiologue de comparer les hyper signaux entre les deux hémisphères. En effet, dans le cadre du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ces hyper signaux, présents dans le pulvinar, seraient asymétriques, alors qu'ils seraient symétriques pour la forme sporadique et présents dans le noyau caudé et le putamen (Oppenheim et al., 2000; Zeidler et al., 2000). La réorientation des acquisitions IRM dans le plan médian sagittal pourrait alors être un outil particulièrement pertinent pour détecter visuellement ces symétries ou asymétries.

8.2 Numérisation des coupes optiques

Pour des raisons médicales, les pathologistes n'ont la plupart du temps à leur disposition qu'un seul des deux hémisphères d'un individu biopsié. De plus, dans le cadre d'une pathologie aussi infectieuse que la maladie de Creutzfeldt-Jakob, il n'est pas possible d'utiliser les techniques classiques d'acquisition histologique. En effet, il est très difficile de manipuler ces tissus du fait du grand risque de contamination. Lorsqu'un instrument est utilisé pour manipuler les données, il doit être rapidement décontaminé et ne peut plus être utilisé pour manipuler des tissus sains. Toutes ces précautions rendent donc très difficiles l'acquisition et l'analyse des coupes histologiques.

La procédure actuellement utilisée est de découper le cerveau en tranches épaisses d'environ 1 cm. Ces coupes sont obtenues par un découpage manuel, par l'intermédiaire d'un guide, afin que le couteau reste toujours dans le même plan de coupe. Comme nous l'imaginons, la reconstruction serait plus simple en utilisant un cryotome, permettant de réaliser de fines coupes, mais nous sommes limités par le type de la pathologie. Ces coupes épaisses nécessitent en effet peu de moyens matériels et limitent les risques d'infections.

Puis, on prélève certaines zones de tissus pathologiques (en général un volume de 1 cm³) afin de les étudier indépendamment. Pour cela, ces petits volumes sont découpés en fines tranches (quelques dizaines de microns) et subissent plusieurs traitements histochimiques (voir la section 1.2.2.1). Avant d'effectuer ces prélèvements, chaque coupe épaisse est prise en photo, plus exactement deux photos sont réalisées pour chaque tranche. En effet, à cause de l'écart important entre la face antérieure et la face postérieure, celles-ci sont toutes les deux photographiées, puisqu'elles représentent une anatomie fortement différente. Afin d'être à même de recalibrer la face antérieure et postérieure de la même coupe, nous insérons la coupe dans un gabarit, composé de deux plaques en Perspex (méthacrylate de polyméthyle) maintenues parallèles à l'aide de quatre vis en nylon permettant de fixer la coupe entre les deux plaques (voir la figure 8.1). De cette manière, nous avons un recalage mécanique entre les deux faces. Près de ces quatre vis, quatre marqueurs, numérotés sur les plaques de 1 à 4 ont été insérés afin de mettre en correspondance les deux faces de la même coupe.

infirmé par une analyse *post mortem*.

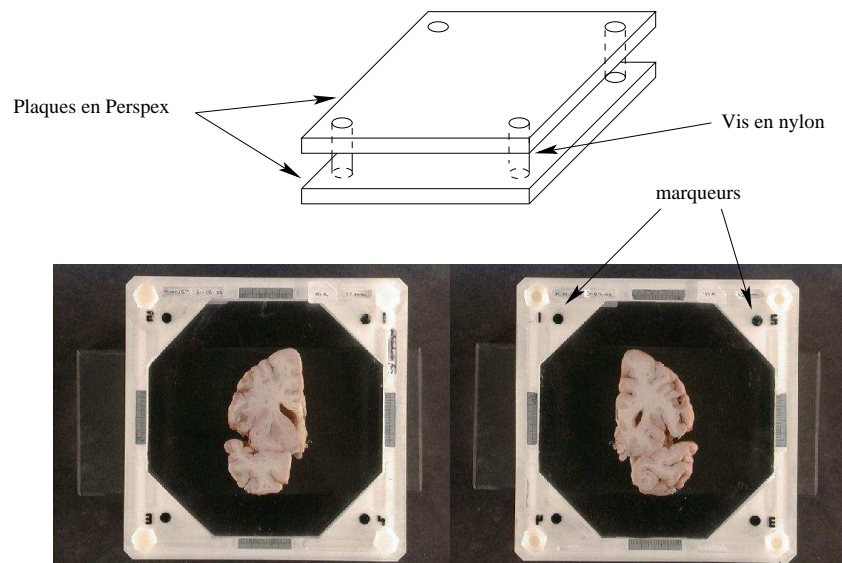


FIG. 8.1 – Présentation du gabarit réalisé en Perspex (Méthacrylate de polyméthyle). Ce gabarit est mis en œuvre afin de réaliser un recalage mécanique entre la face antérieure et postérieure de la même coupe optique. Nous utilisons les quatre marqueurs numérotés de 1 à 4 sur chaque plaque, pour le recalage des deux faces. Nous présentons la photographie de la face antérieure et postérieure d'une même coupe optique insérée dans le gabarit. Nous remarquons la forte variabilité anatomique entre les deux faces de la même coupe.

8.3 Alignement des coupes macroscopiques

Afin de reconstruire le bloc optique, nous avons deux recalages à effectuer. Le premier est le recalage de la face antérieure et postérieure de la même coupe, que nous nommerons *recalage inter-faces*. Le second est le recalage de deux faces adjacentes de deux coupes optiques successives, que nous nommerons *recalage inter-coupes*. Sur la figure 8.2, nous présentons les deux types de mise en correspondance à réaliser afin de reconstruire notre bloc optique. Dans la suite de ce chapitre, nous noterons P_i la face postérieure de la coupe i et A_i la face antérieure de la coupe i .

8.3.1 Recalage inter-faces à l'aide de marqueurs

Afin de mettre en correspondance les deux faces de la même coupe optique, nous utilisons les marqueurs présents sur le gabarit. En effet, les différences anatomiques importantes entre les deux faces nous empêchent d'utiliser un recalage basé sur l'intensité, ou bien sur les contours des faces. Plus précisément, nous devons effectuer le recalage inter-faces entre la face antérieure et le miroir de la face postérieure. Comme nous pouvons le remarquer sur la figure 8.1, la représentation anatomique est inversée entre la face antérieure et postérieure. Nous noterons P'_i la face miroir de la coupe i . Sur la figure 8.3, nous présentons l'ensemble des deux faces des coupes optiques, la face antérieure et la face miroir postérieure.

Ces marqueurs ont été réalisés de manière à être facilement détectable par un simple seuillage et

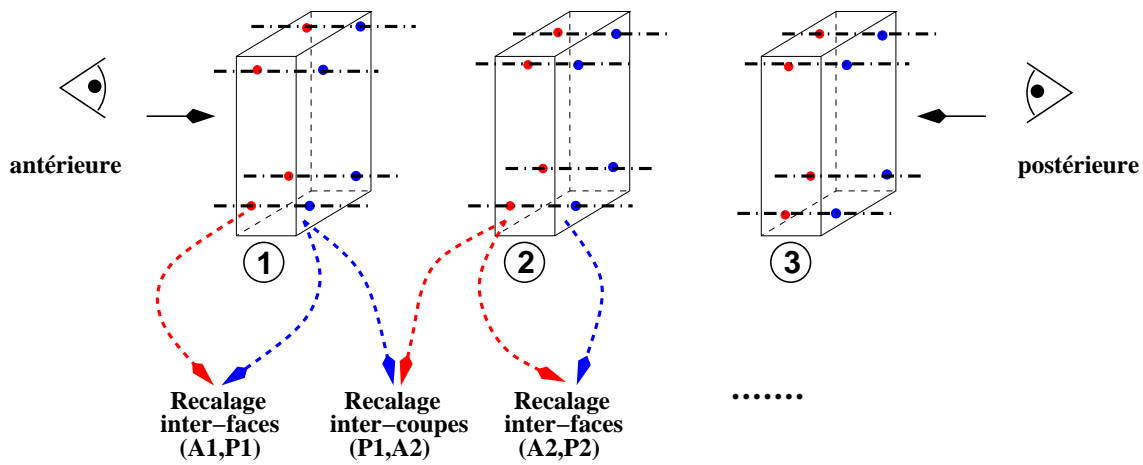


FIG. 8.2 – Présentation des deux recalages à effectuer pour reconstruire le bloc optique. Afin de mettre en correspondance A_1 et A_2 , nous devons effectuer un recalage inter-faces entre A_1 et P_1 , puis un recalage inter-coupes entre P_1 et A_2 .

une recherche de composantes connexes. De cette manière nous détectons les contours des quatre marqueurs et les mettons en correspondance grâce à un ICP. Sur la figure 8.4, nous avons représenté une vue transverse des marqueurs après recalage.

8.3.2 Recalage inter-coupes

En ce qui concerne le recalage inter-coupes, nous devrions avoir exactement la même anatomie entre la face antérieure de la coupe i et la face postérieure de la coupe $i + 1$. En effet, celles-ci représentent la même réalité anatomique puisque elles sont issues de la même découpe. Cependant, il apparaît un grand nombre de distorsions entre ces deux faces (voir la figure 8.3). C'est pourquoi il est important d'utiliser un algorithme robuste à ces différentes distorsions. Nous avons donc utilisé notre algorithme **Aladin** afin de réaliser ce recalage. Pour cela nous recalons chaque face antérieure A_{i+1} avec le miroir de la face postérieure P'_i , en recherchant une transformation rigide entre chaque face. Du point de vue algorithmique, nous avons utilisé la version pyramidale de l'appariement de régions.

Au final, nous obtenons deux blocs optiques, représentant la même réalité anatomique. L'un est composé de l'ensemble des faces antérieures et l'autre de l'ensemble des faces postérieures. Sur la figure 8.5, nous représentons deux reconstructions tridimensionnelles du bloc optique des faces antérieures. Notons que cette reconstruction, comme d'ailleurs toutes nos autres reconstructions 3D, est visualisée grâce à la plateforme graphique Yav++ (Delingette et al., 2001).

Hormis une inspection visuelle effectuée par un expert, il est très difficile de valider cette reconstruction. Cette inspection visuelle valide notre hypothèse de transformation rigide entre les faces, même si une compensation locale de distorsions serait envisageable afin d'améliorer le résultat.

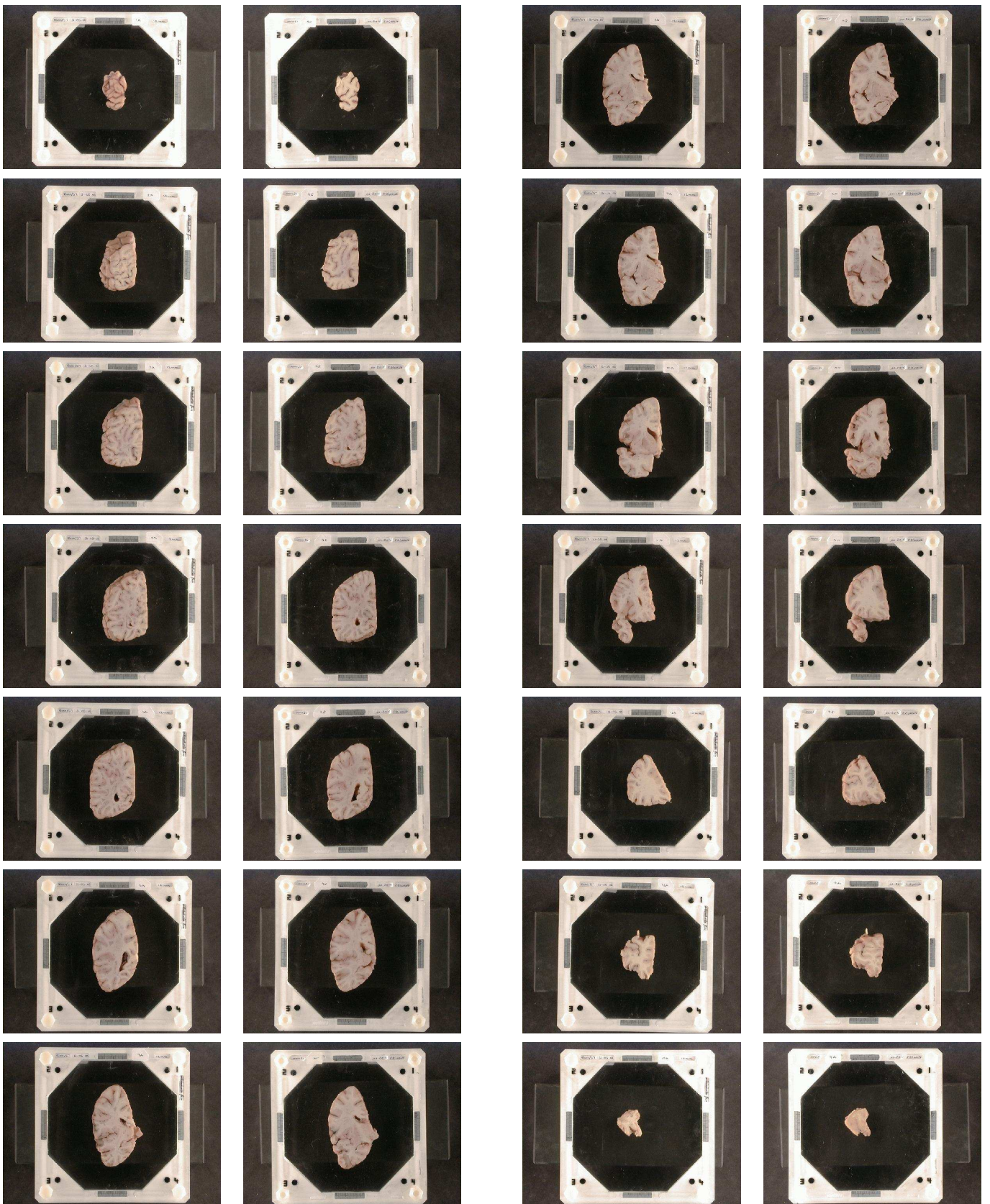


FIG. 8.3 – Hémisphère cérébral coupé en tranches de 1 cm du même individu dont chaque coupe est insérée dans un gabarit. A gauche, colonne de gauche : face antérieure des sept premières coupes ; colonne de droite : miroir de la face postérieure des sept mêmes coupes. A droite, colonne de gauche : face antérieure des sept dernières coupes ; colonne de droite : miroir de la face postérieure des sept mêmes coupes. On peut distinguer la forte variabilité anatomique entre la face postérieure et antérieure de la même coupe d'une épaisseur de 1 cm.

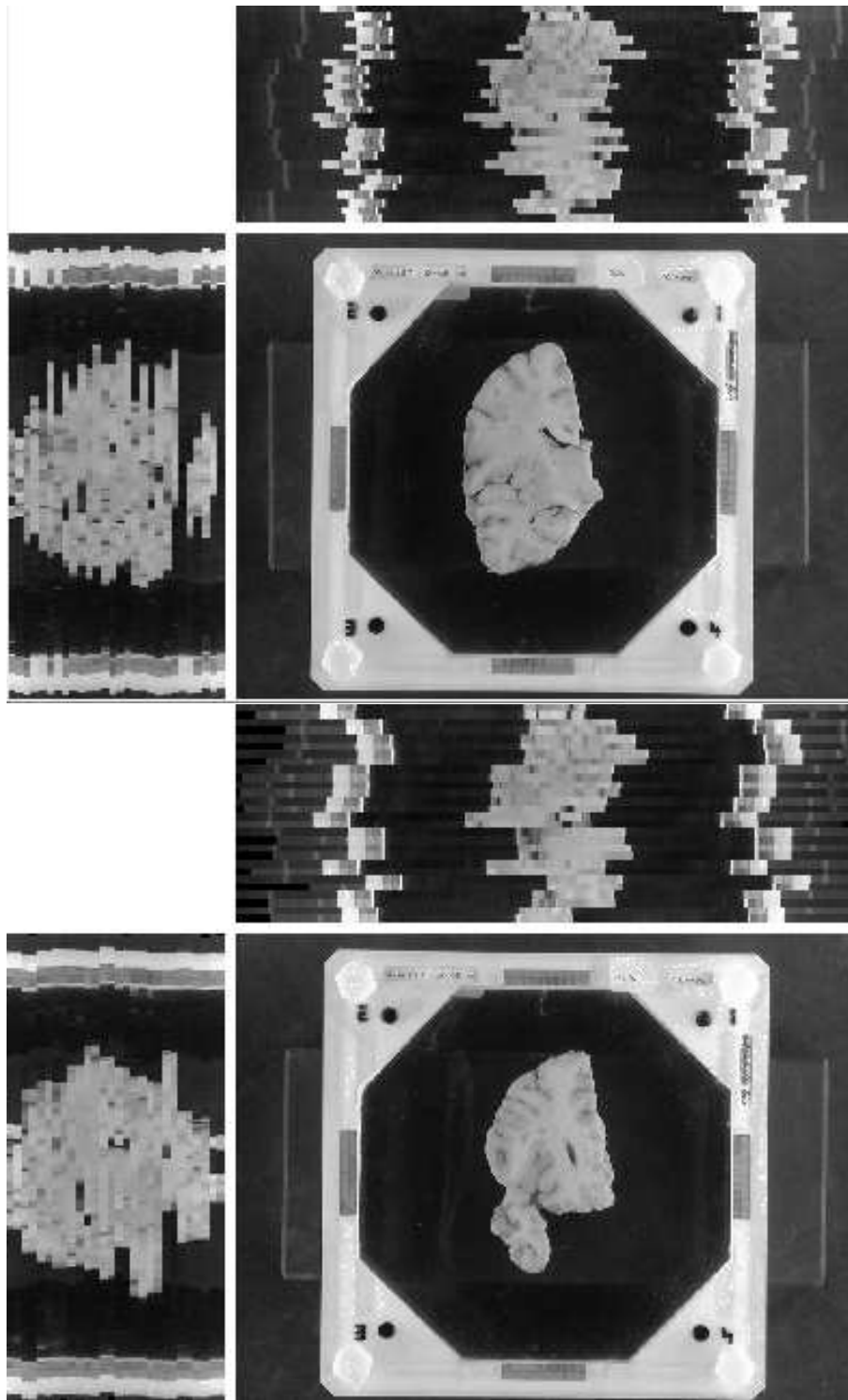


FIG. 8.4 – Chaque face postérieure a été mise en correspondance avec le miroir de la face antérieure de la même coupe. En haut : empilement initial ; en bas : empilement final. Nous pouvons apprécier la qualité du recalage inter-faces sur les vues transverses, où nous remarquons que les coupes sont bien recalées deux à deux.

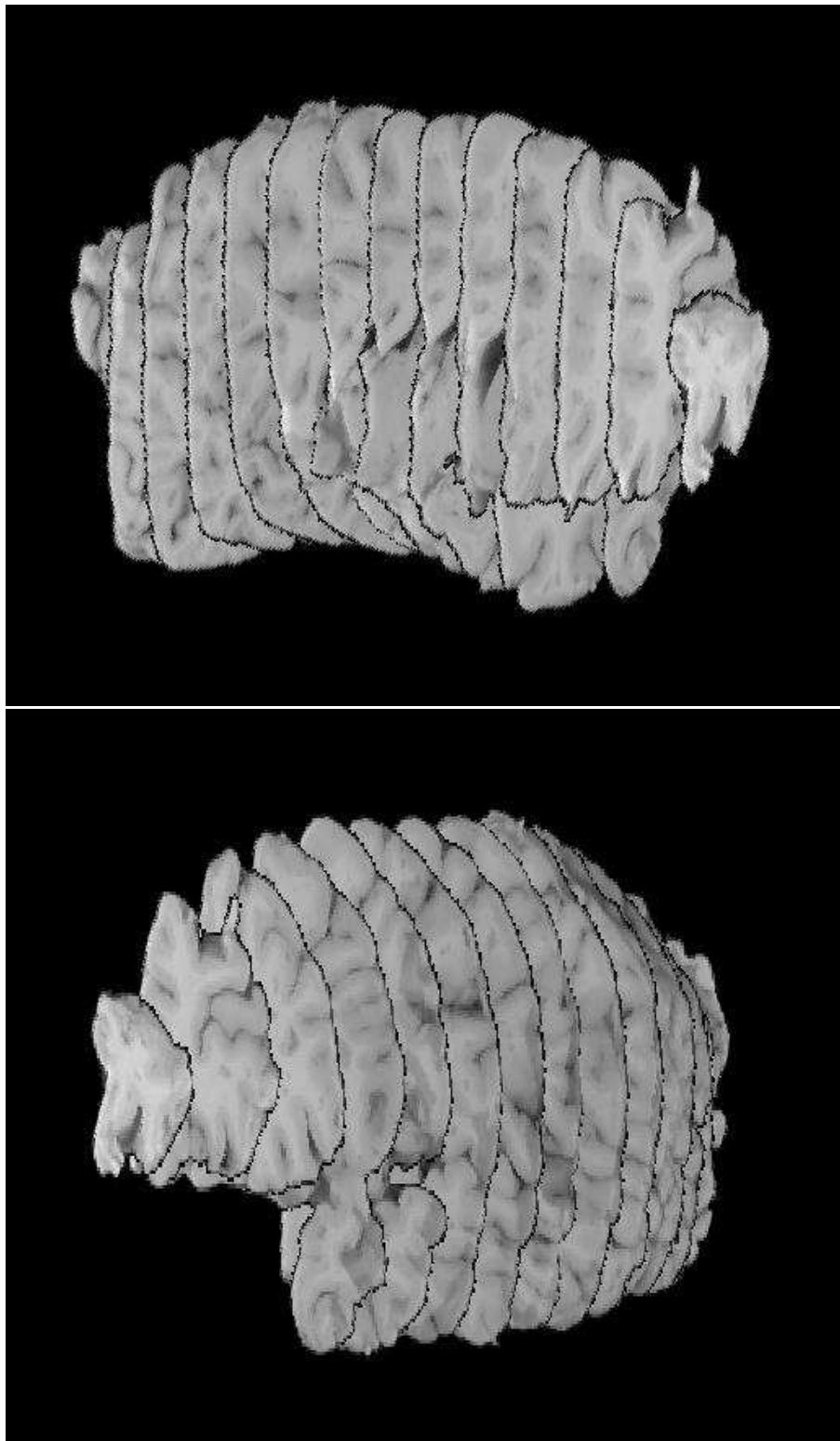


FIG. 8.5 – Deux vues en perspective du bloc optique reconstruit. Nous ne présentons que les faces antérieures des coupes optiques. En haut : vue antéro-médiane de l'hémisphère cérébral ; en bas : vue antéro-latérale du même hémisphère.

8.4 Recalage du bloc optique avec une image IRM

L'hémisphère précédemment reconstruit a tout d'abord été examiné pour des études pathologiques. Pour cela, l'hémisphère a été fixé dans une solution au formol. Plusieurs acquisitions IRM pondérées en DP, T1, T2 et FLAIR ont été réalisées. Afin de réduire les distorsions dues à l'extraction du cerveau de la boîte crânienne, l'hémisphère a été déposé dans un filet suspendu, permettant à la fois de minimiser l'effet de pesanteur qui l'écraserait et de réduire les oscillations transmises par le scanner, du fait du contact direct entre l'hémisphère et la machine. Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser l'IRM pondérée en DP car elle contenait le moins d'artefacts. Sur la figure 8.6, nous présentons trois vues orthogonales de l'acquisition DP. Nous pouvons remarquer qu'il manque un morceau de l'image IRM, car initialement celle-ci est acquise avec le *cerebellum* déposé dans le filet, à côté de l'hémisphère. Or, celui-ci n'apparaît pas sur le bloc histologique et n'est pas géométriquement déposé au bon endroit dans l'acquisition, nous avons donc préféré l'enlever de l'image IRM. Malheureusement, le *cerebellum* est visible sur quelques coupes communes à l'hémisphère. De ce fait, nous avons quelques coupes en moins sur l'IRM dont la perte est visible sur le plan axial.

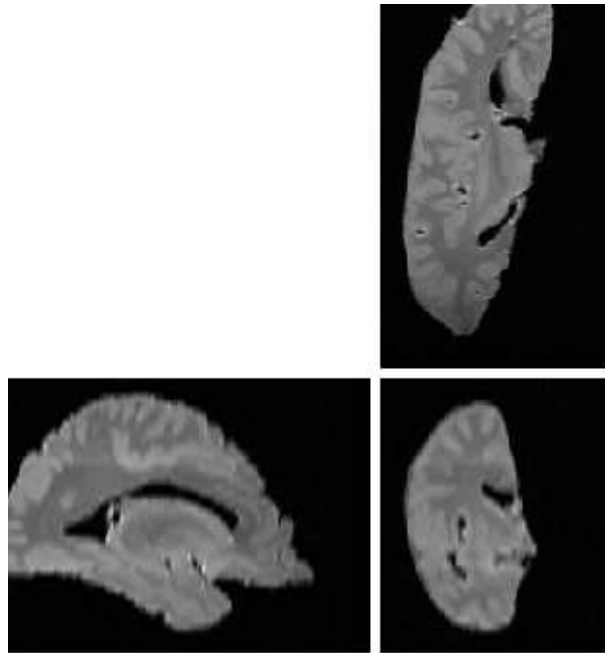


FIG. 8.6 – Acquisition IRM post mortem pondérée en DP, de l'hémisphère cérébral avant la découpe. A droite : vue coronale ; à gauche : vue sagittale ; en haut : vue axiale.

Afin de réaliser ce recalage, nous avons considéré une transformation affine entre l'acquisition DP et la reconstruction optique. Pour réaliser cette fusion, nous avons tout d'abord calculé une transformation rigide entre les images, nous permettant d'initialiser correctement le recalage affine. Nous avons utilisé *Aladin* pour effectuer cette mise en correspondance. Pour des raisons d'occultations importantes, nous n'avons pas utilisé de masque pour l'intensité nulle (voir la section 6.8.1).

En effet, comme nous avons affaire à des photographies, nous n'avons pas considéré les coupes optiques comme l'intégration d'un signal sur 1 cm, mais plutôt comme une réalité physique dont on ne connaît la valeur que tous les centimètres. Même si la mesure de similarité locale est influencée par l'occultation importante, elle est quand même exploitable. En effet, la meilleure mesure sera toujours celle qui associera la coupe optique à sa coupe IRM correspondante. Pour effectuer ce recalage, nous utilisons la version pyramidale d'*Aladin* avec la corrélation locale. Sur la figure 8.7, nous présentons le recalage rigide de l'image IRM pondérée en DP, nous servant d'initialisation au recalage affine, présenté en figure 8.8. Nous avons choisi de ne présenter que les coupes IRM correspondant à chaque coupe optique. Afin d'évaluer plus précisément le résultat, nous avons regroupé en figure 8.9 et 8.10, les recalages rigide et affine, avec pour chacun les contours des coupes optiques superposés. De plus, nous présentons en figure 8.11, deux vues en perspective d'un entremêlement de l'image IRM pondérée en DP après recalage affine et du bloc optique reconstruit. Ces vues en perspective permettent de juger de la qualité du recalage, puisque nous avons l'impression de visualiser le même volume, alors qu'une image sur deux est une coupe optique ou une image IRM.

Une autre manière d'apprécier la qualité du résultat est de s'intéresser aux contours représentant l'épaisseur de la coupe et non les bords de la coupe. En effet, lors de l'acquisition photographique, l'angle de la prise de vue utilisé permet de voir nettement l'épaisseur des coupes sur les quatre premières images dû à l'effet de projection (voir la figure 8.9). Lors du recalage, l'algorithme a mis en correspondance le bord de la coupe avec l'image IRM et non l'épaisseur de la coupe.

Nous sommes conscients que le résultat est encore insuffisant, comme nous pouvons le constater sur l'avant-dernière coupe de la figure 8.10. Un morceau du cerveau s'est détaché lors de la découpe et cette déformation, non linéaire, ne peut pas être compensée par une transformation affine. Il serait intéressant de rechercher des transformations plus complexes afin de résoudre ce problème. Nous pourrions notamment rechercher plusieurs transformations locales, rigides ou affines, dans la même image. Pour cela, une approche basée sur des fonctions radiales telle que celle présentée dans les travaux de Little ou de Rösch semble être un bon point de départ (Little et al., 1997; Rösch et al., 2000).

8.5 Calcul du plan médian sagittal

Comme pour *Aladin*, nous avons amélioré l'algorithme initial de calcul du plan médian sagittal en utilisant une approche pyramidale et une extraction automatique de primitives régionales d'intérêt. De cette manière, sans aucun compromis entre la rapidité et la précision, le calcul du plan médian sagittal est calculé en moins de 2 minutes sur un Pentium III 933 Mhz. Comme pour *Aladin*, cet algorithme est parallélisable, avec des gains théoriques du même ordre (voir le chapitre 7 pour plus de précisions).

Nous avons donc calculé le plan médian sagittal sur la base de données QAMRIC, contenant un grand nombre d'acquisitions IRM, dont notamment des images IRM pondérées en T1, T2, DP et FLAIR. Nous présentons, pour chacune des acquisitions, une coupe centrale de l'image

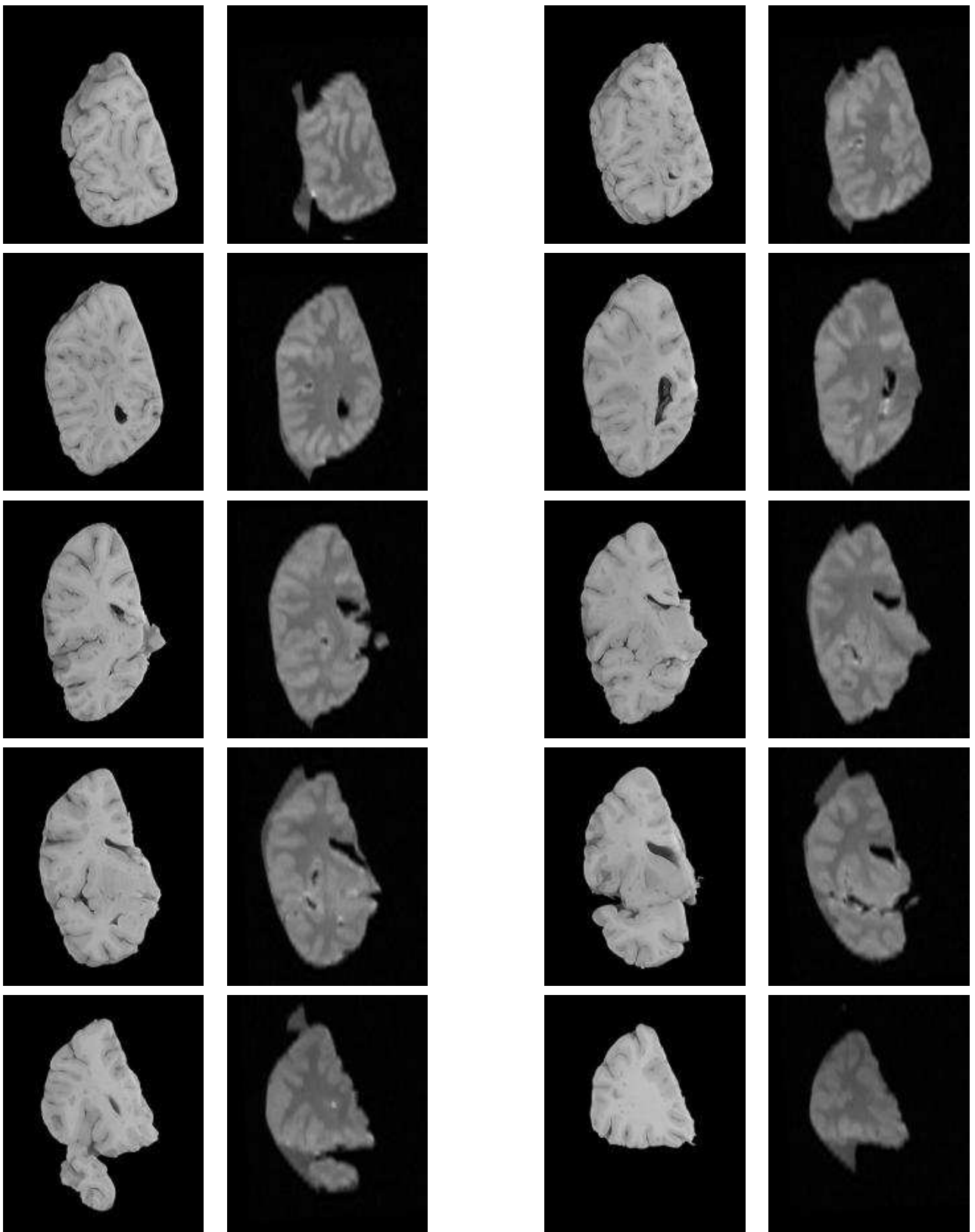


FIG. 8.7 – Recalage rigide de l'image IRM pondérée en DP avec les coupes optiques du même individu. On représente la coupe IRM 2D rééchantillonnée, correspondant à chaque coupe optique (face antérieure).

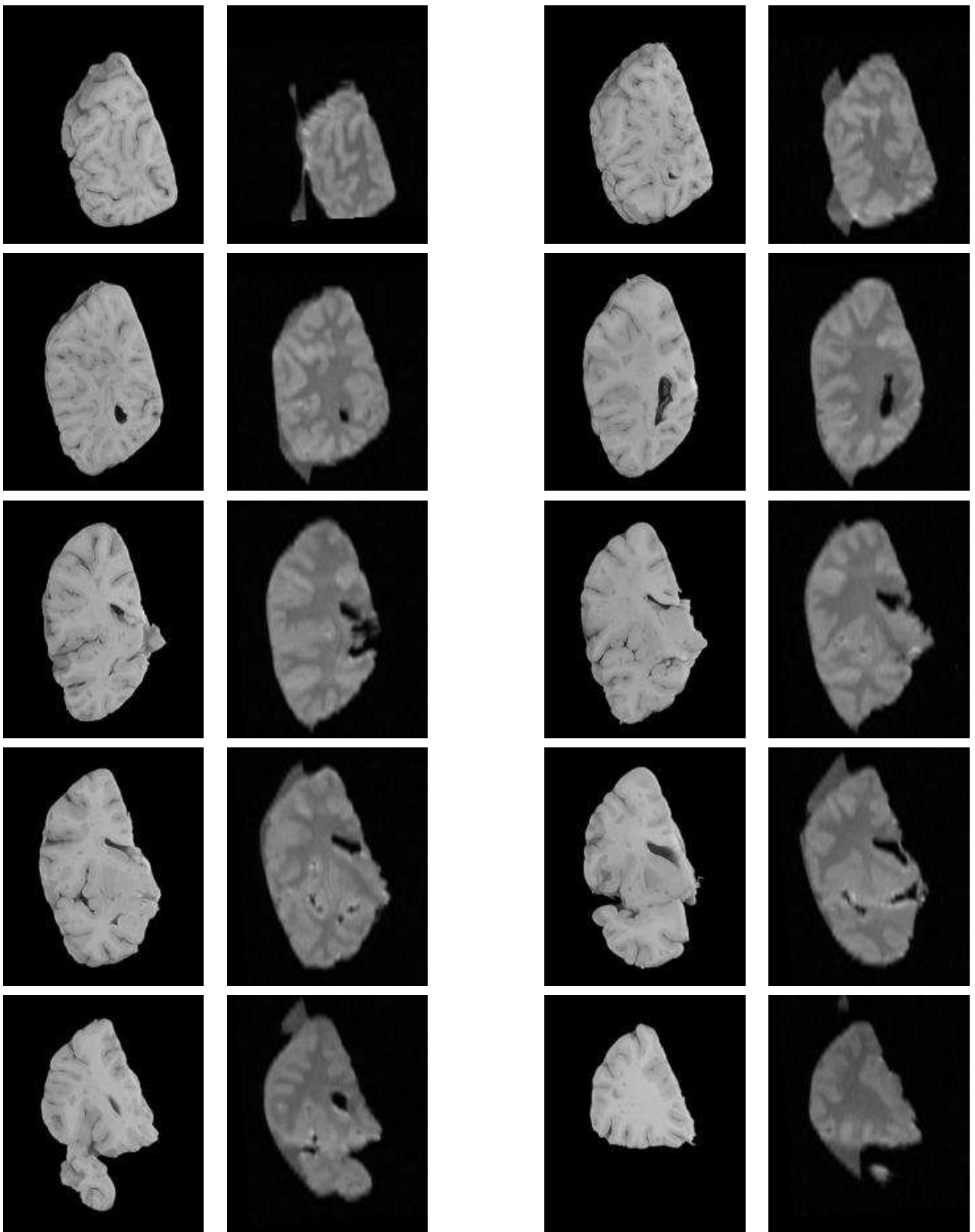


FIG. 8.8 – Recalage affine de l'image IRM pondérée en DP avec les coupes optiques du même individu. On représente la coupe IRM 2D rééchantillonnée correspondant à chaque coupe optique (face antérieure).

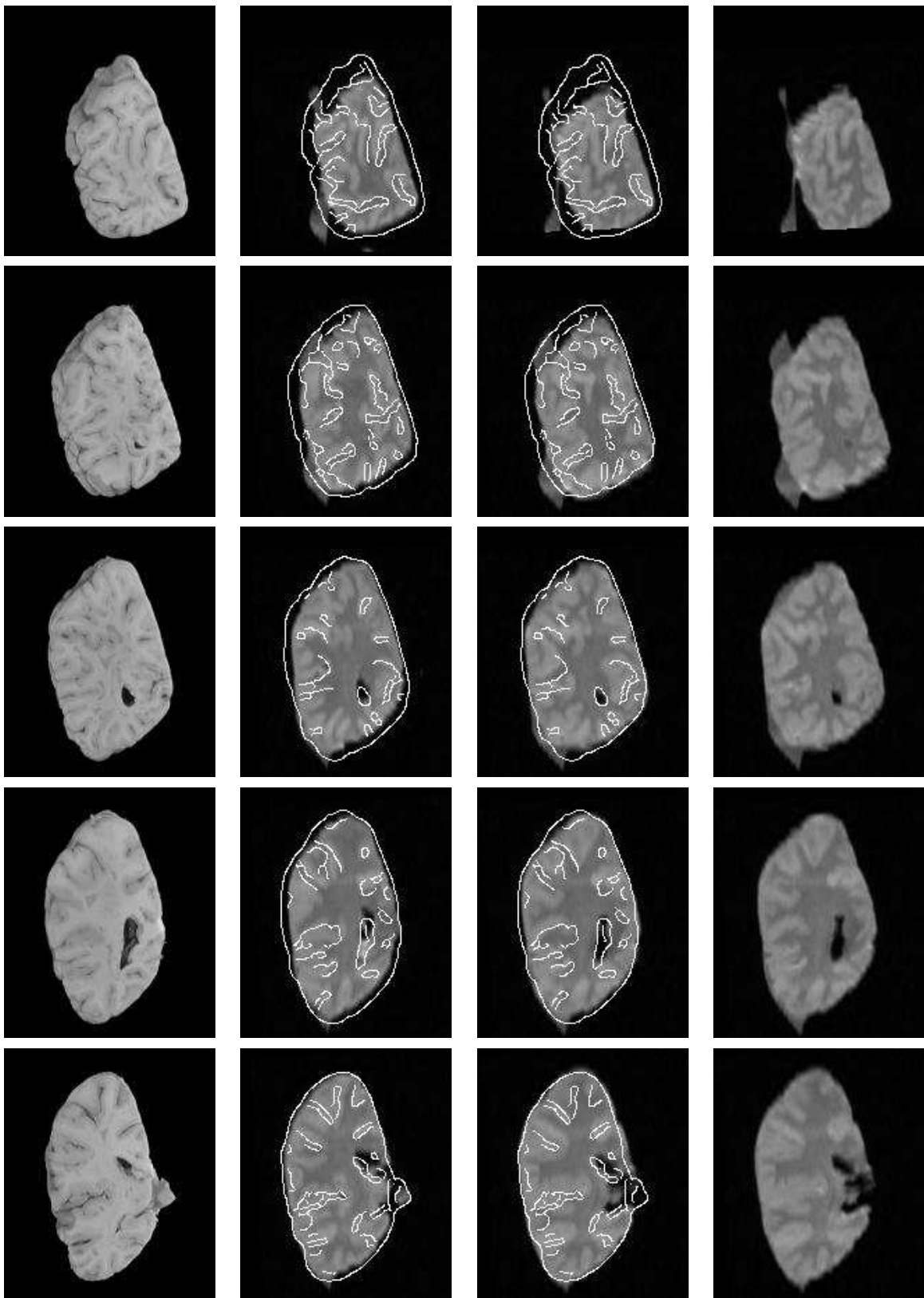


FIG. 8.9 – *Recalage affine de l'image IRM pondérée en DP avec les coupes optiques du même individu. On représente la coupe IRM 2D rééchantillonnée correspondante pour les faces antérieures. De gauche à droite : coupe optique ; contours de la coupe optique sur l'image IRM 2D après recalage rigide ; contours de la coupe optique sur l'image IRM 2D après recalage affine ; image IRM 2D après recalage affine (planche 1).*

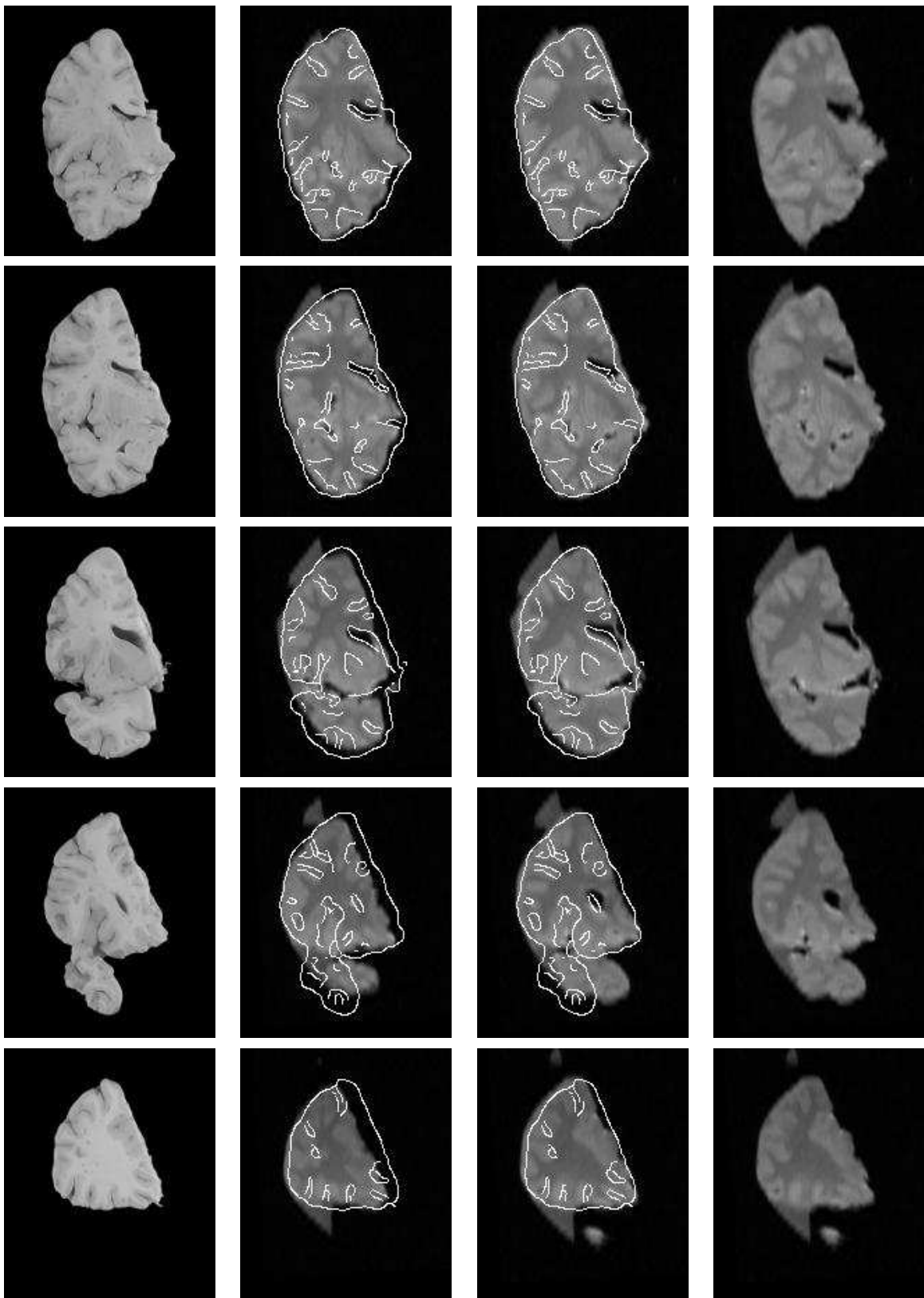


FIG. 8.10 – *Recalage affine de l'image IRM pondérée en DP avec les coupes optiques du même individu. On représente la coupe IRM 2D rééchantillonnée correspondante, pour les faces antérieures. De gauche à droite : coupe optique ; contours de la coupe optique sur l'image IRM 2D après recalage rigide ; contours de la coupe optique sur l'image IRM 2D après recalage affine ; image IRM 2D après recalage affine (planche 2).*

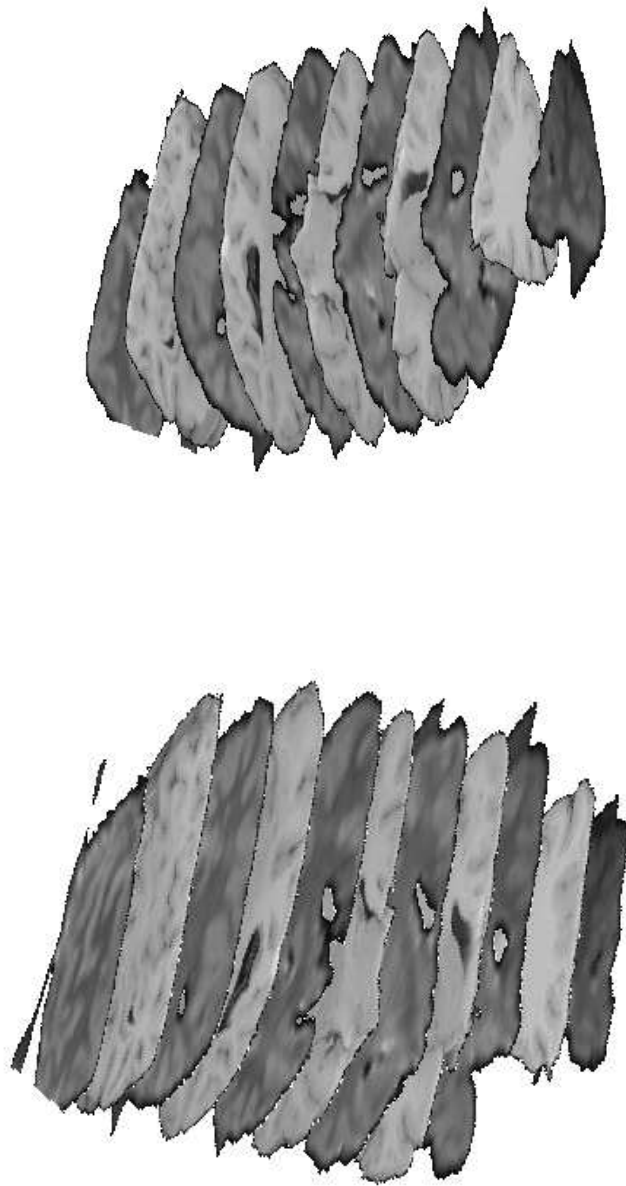


FIG. 8.11 – Deux vues en perspective représentant un entremêlement de l'image IRM pondérée en DP après recalage affine et du bloc optique reconstruit. L'entremêlement commence avec une coupe de l'image IRM.

IRM, avant et après alignement par rapport au plan médian sagittal. La figure 8.12 présente des acquisitions pondérées en T1. Les figures 8.13, 8.14 et 8.15 présentent des acquisitions pondérées en T2. Les figures 8.16, 8.17, 8.18 et 8.19 présentent des acquisitions pondérées en DP. Finalement, la figure 8.20 présente des acquisitions pondérées en FLAIR. notons que pour l'ensemble de cette base de données, l'algorithme a été utilisé de manière complètement automatique et sans aucun paramètre particulier.

Nous présentons l'ensemble des images afin de démontrer l'intérêt de notre algorithme, puisque cette base de données contient des images très différentes, aussi bien au niveau du type de pondération que de la qualité d'acquisition. De ce fait, cette base de données est un exemple typique d'images acquises en routine dans un contexte hospitalier.

8.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les différents résultats obtenus dans le cadre du projet européen QAMRIC. Comme nous avons pu le constater, la difficulté majeure de ce projet provient de la faible qualité des données, due principalement au caractère infectieux et incurable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cependant, malgré cette limitation, la reconstruction tridimensionnelle des coupes optiques ainsi que sa fusion avec une image IRM *post mortem* nous semblent de très bonne qualité et tout à fait exploitable du point de vue médical. De plus, le calcul du plan médian sagittal s'est révélé être un outil très pertinent pour l'inspection visuelle des images IRM, lorsque nous recherchons la symétrie ou l'asymétrie d'hyper signaux. Ce projet, de par la qualité des données, a confirmé la grande robustesse de notre algorithme, tant pour la reconstruction du bloc optique, sa fusion avec une image IRM, que pour le calcul du plan médian sagittal.

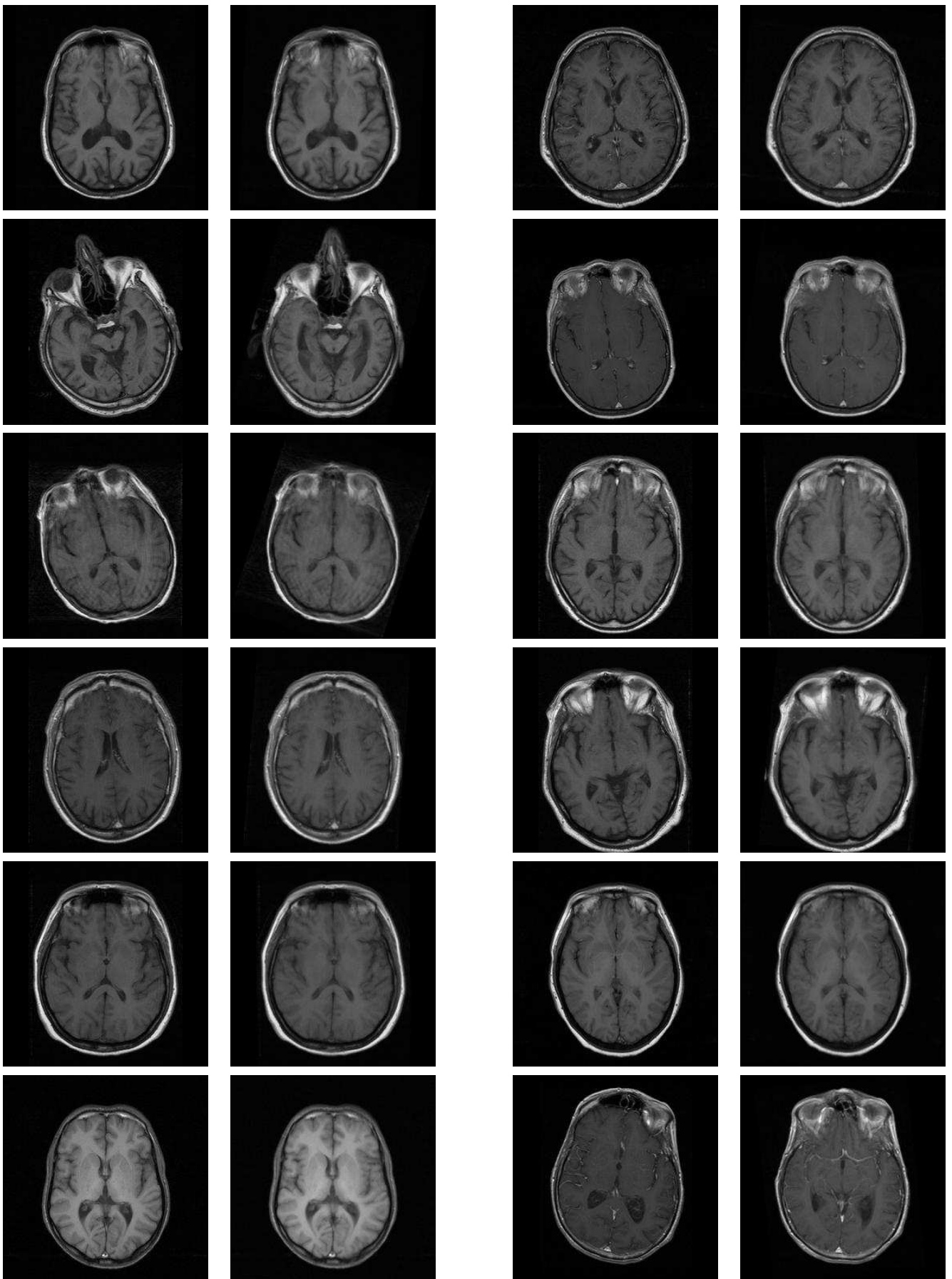


FIG. 8.12 – Réorientation des images IRM pondérée en T1 de la base de données du projet QAM-RIC.

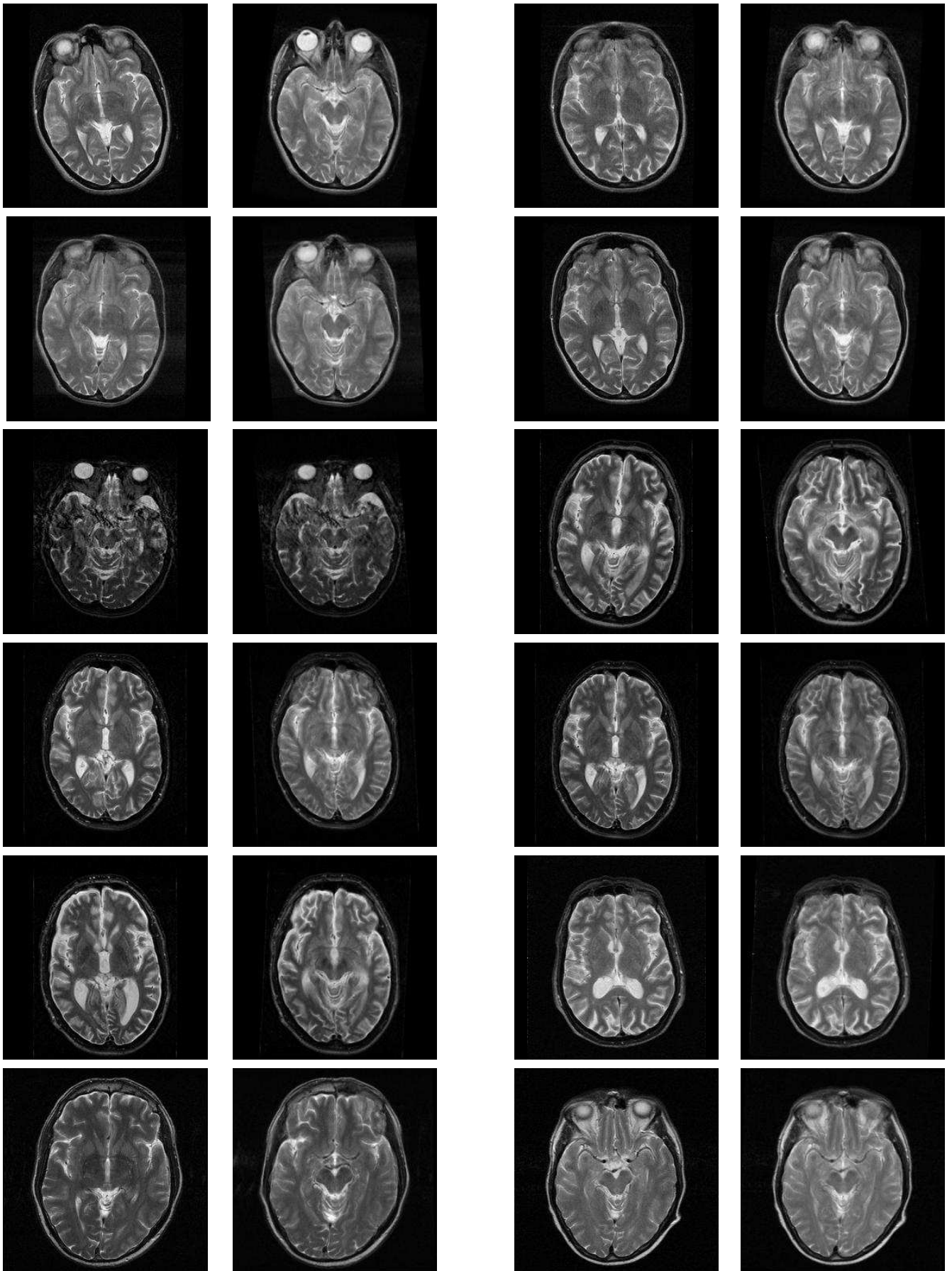


FIG. 8.13 – Réorientation des images IRM pondérée en T2 de la base de données du projet QAMRIC (planche 1).

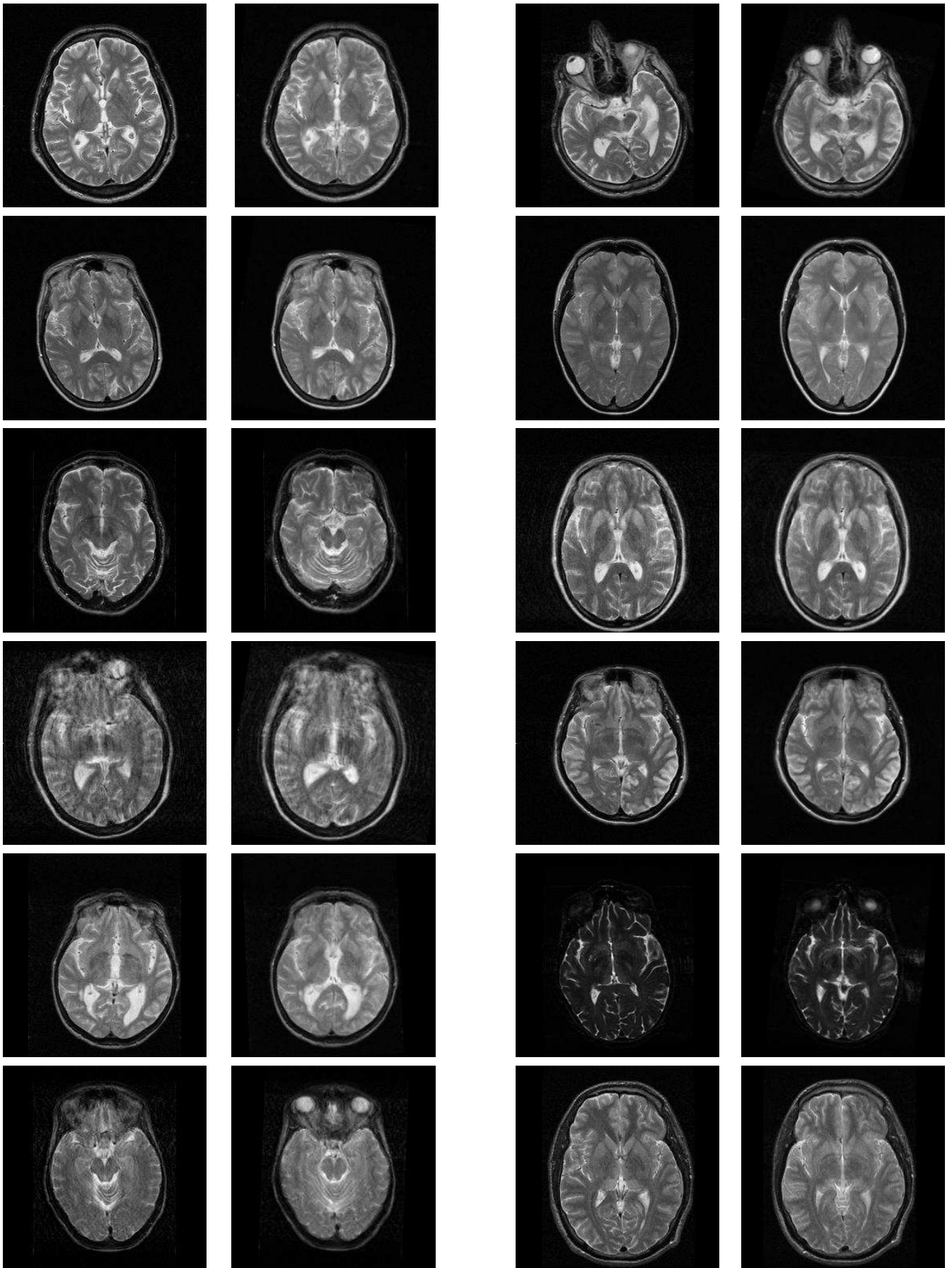


FIG. 8.14 – Réorientation des images IRM pondérée en T2 de la base de données du projet QAMRIC (planche 2).

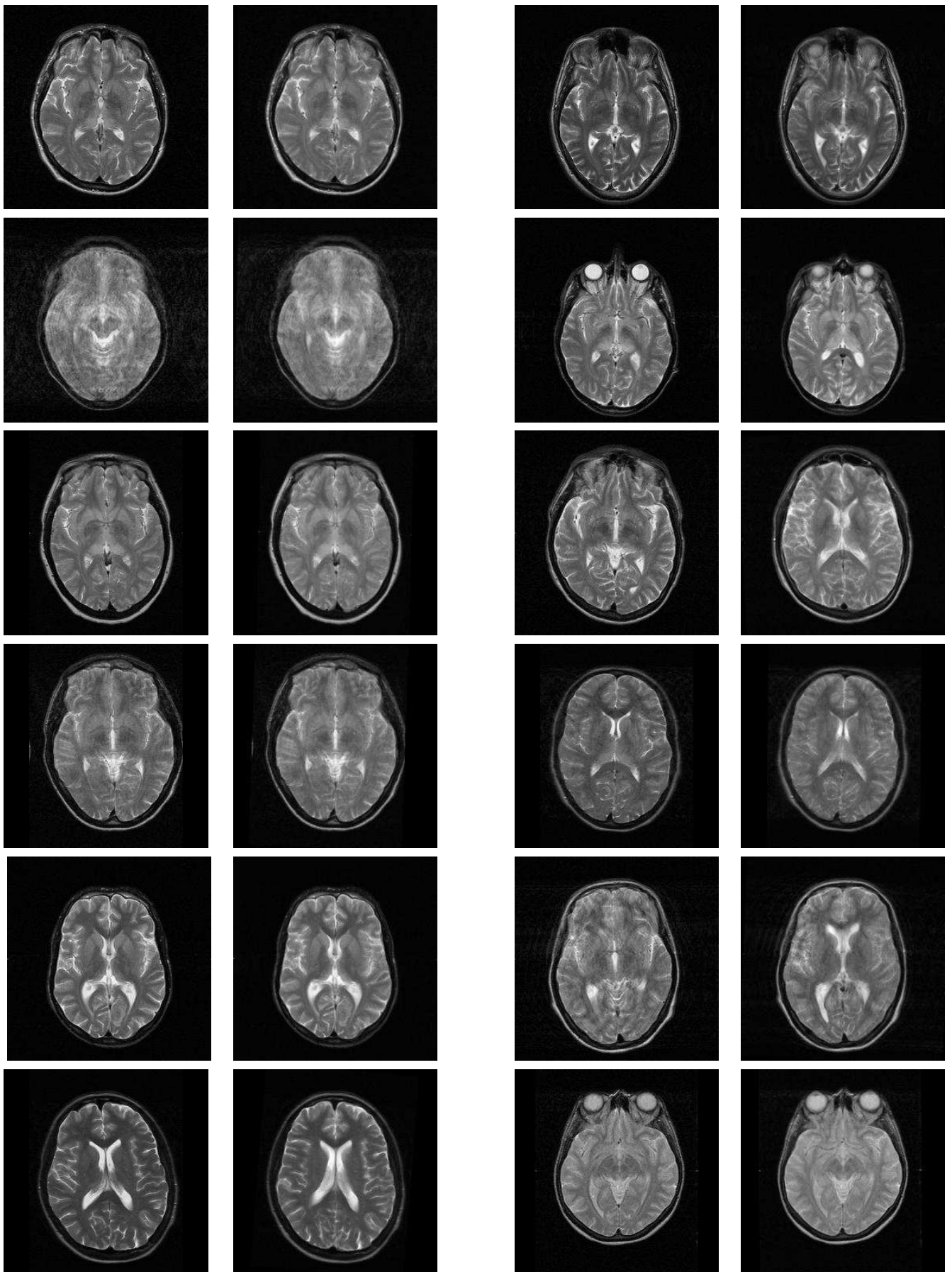


FIG. 8.15 – Réorientation des images IRM pondérée en T2 de la base de données du projet QAMRIC (planche 3).

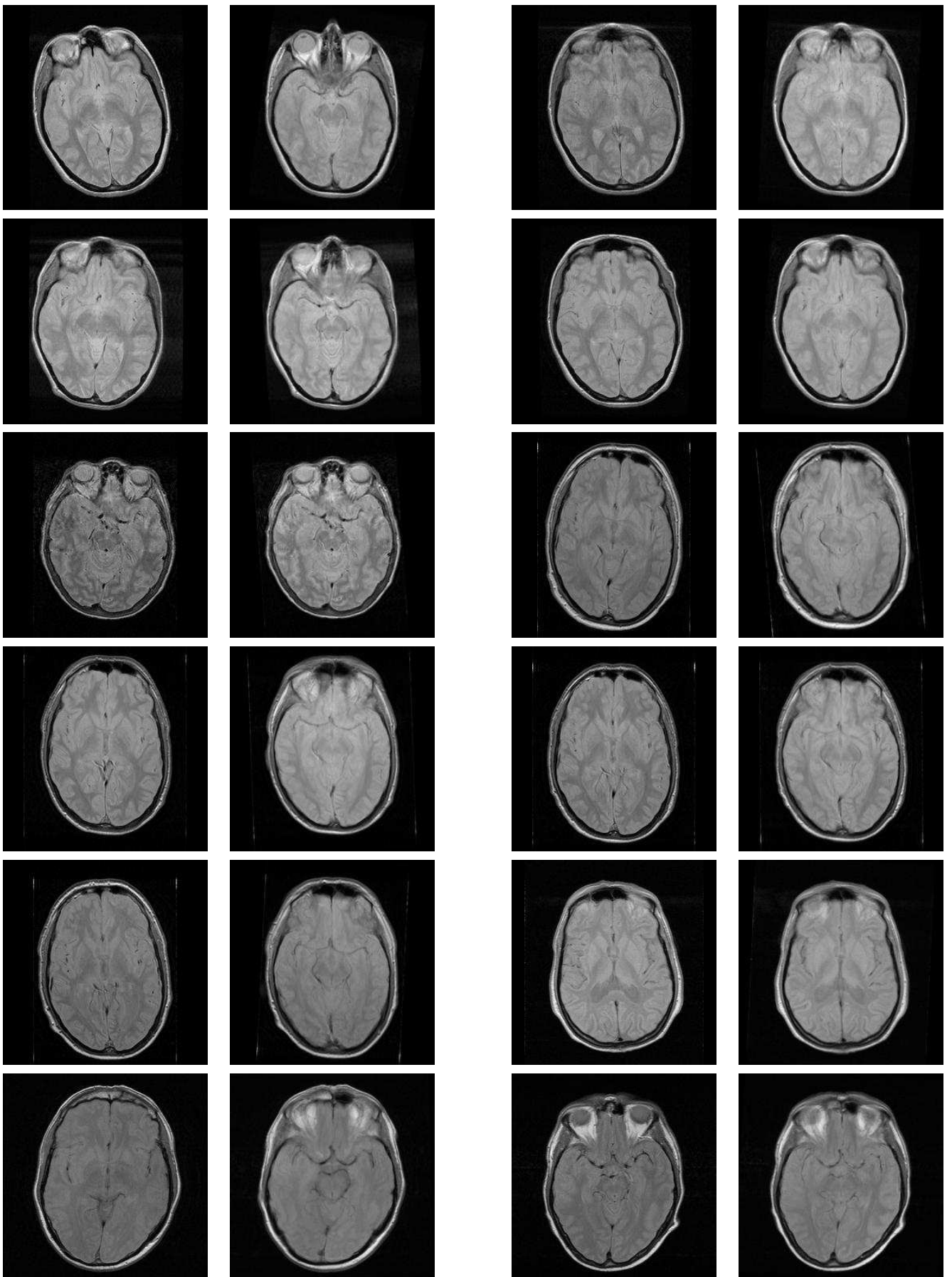


FIG. 8.16 – Réorientation des images IRM pondérée en DP de la base de données du projet QAM-RIC (planche 1).

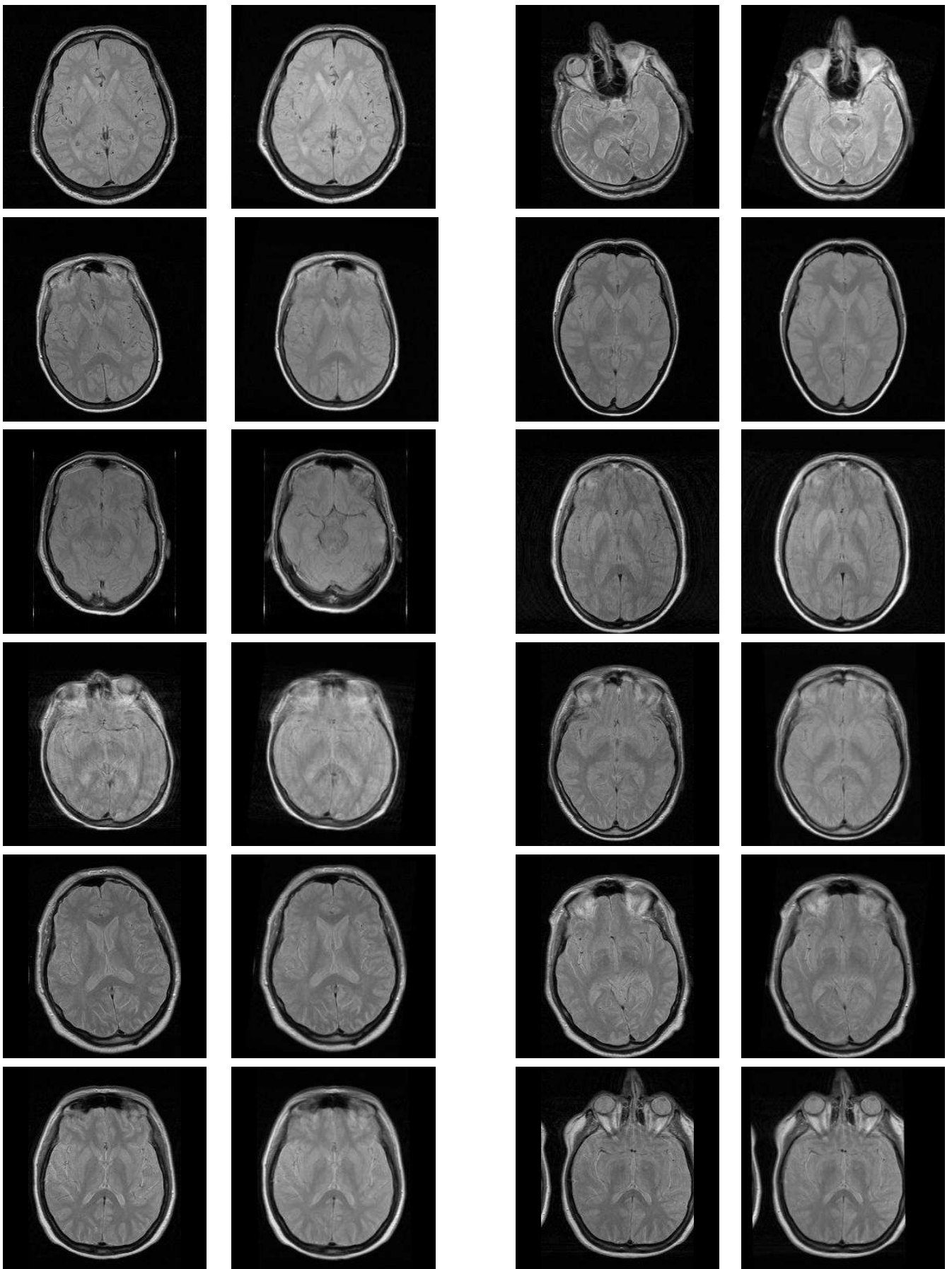


FIG. 8.17 – Réorientation des images IRM pondérée en DP de la base de données du projet QAM-RIC (planche 2).

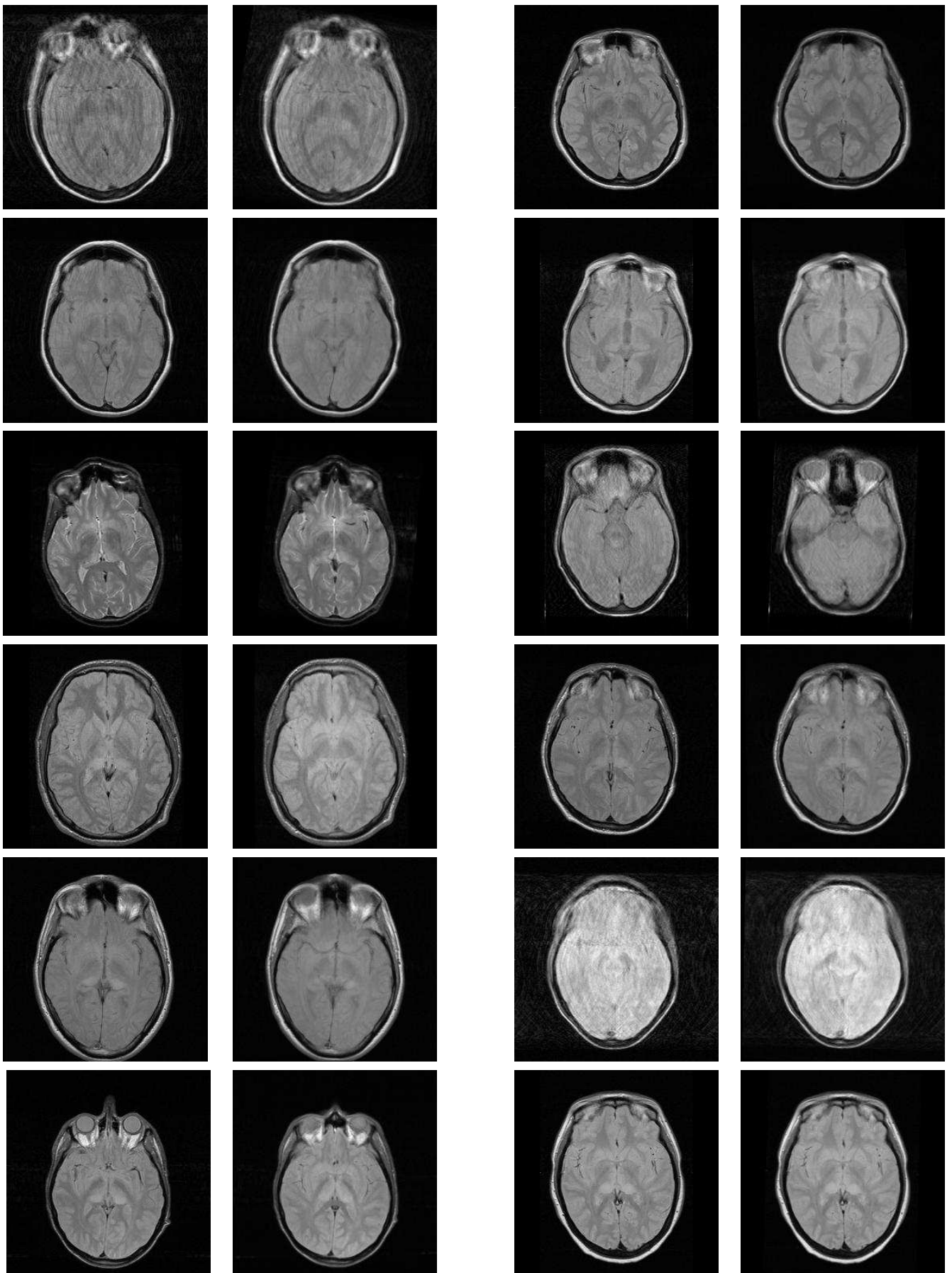


FIG. 8.18 – Réorientation des images IRM pondérée en DP de la base de données du projet QAM-RIC (planche 3).

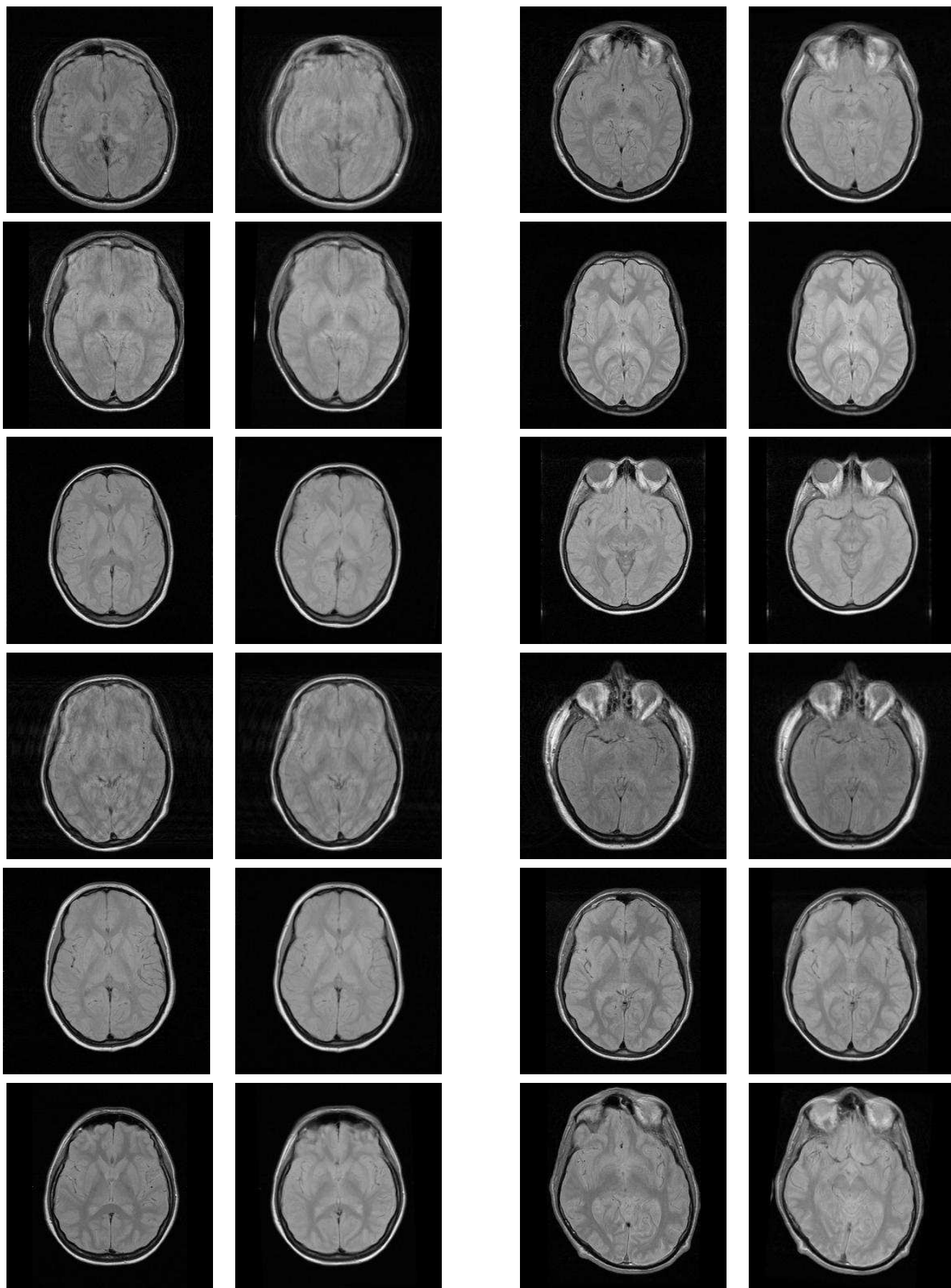


FIG. 8.19 – Réorientation des images IRM pondérée en DP de la base de données du projet QAM-RIC (planche 4).

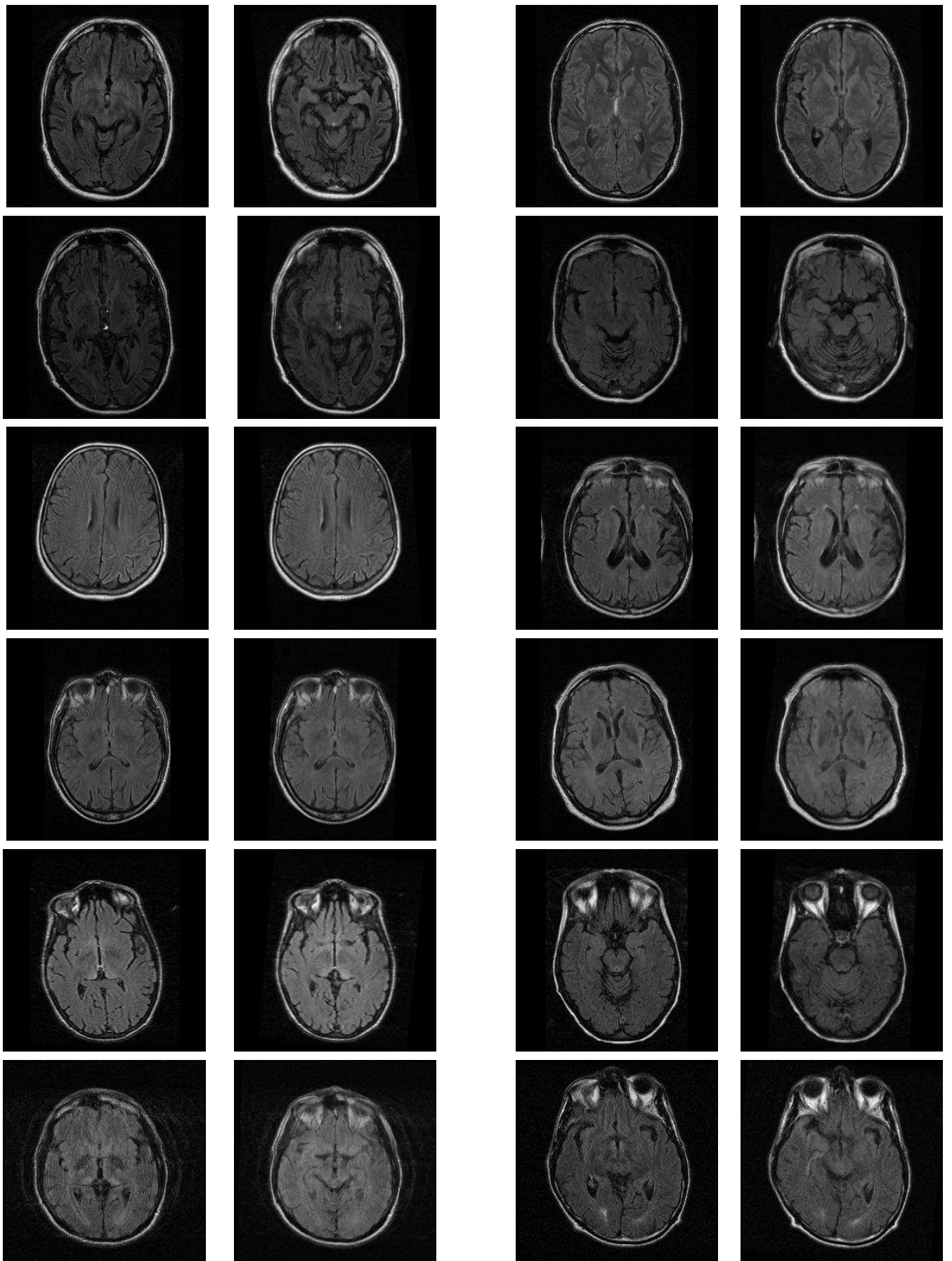


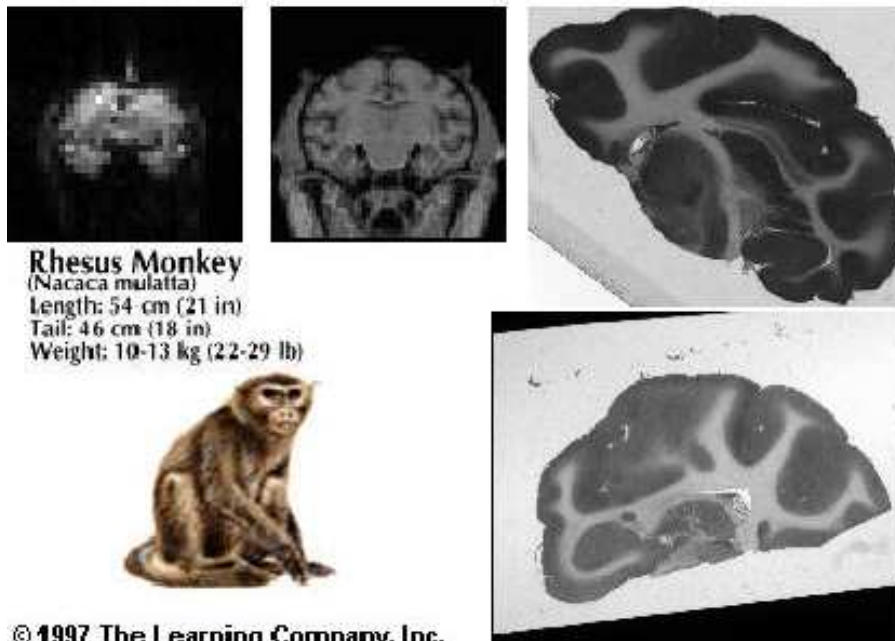
FIG. 8.20 – Réorientation des images IRM pondérée en FLAIR de la base de données du projet QAMRIC.

Chapitre 9

Le projet MAPAWAMO

Dans ce chapitre, dans le cadre d'une étude cognitive, nous présentons plusieurs reconstructions tridimensionnelles d'images autoradiographiques de cerveau d'un singe rhésus. Ces reconstructions

seront alors fusionnées avec une image IRM anatomique, ce qui permettra de corréliser les activations visibles sur les images autoradiographiques avec celles visibles sur les images IRM fonctionnelles.



Données de singe rhésus ; en bas à gauche: singe rhésus; en bas à droite: coupe histologique de l'hémisphère gauche; en haut à droite: image autoradiographique de l'hémisphère gauche; en haut au centre: coupe d'IRM pondérée en T1; en haut à gauche: coupe d'IRM fonctionnelle. Nous obtenons une différence de résolution d'un facteur 100 entre les coupes histologiques et les images IRM.

9.1 Introduction

La majorité de nos connaissances sur le système visuel humain provient de la comparaison avec des systèmes expérimentaux réalisés en majorité sur des singes. Pour cela, on réalise un panel de tests cognitifs sur l'animal, afin de stimuler des zones cérébrales que l'on va observer à l'aide d'images IRM fonctionnelles (IRMf). D'autre part, on utilise des marqueurs métaboliques adaptés, injectés au singe *in vivo*, encore visibles *post mortem*. Des images autoradiographiques, obtenues grâce à des coupes histologiques, permettent alors de déterminer anatomiquement les régions corticales stimulées lors de ces expériences cognitives. Être capable de corréler l'information présente sur les images histologiques ainsi que sur les images IRM permettrait de localiser très précisément les diverses zones stimulées au sein même du cerveau. Le projet MAPAWAMO¹ se place dans ce cadre d'étude, en s'intéressant plus précisément aux stimuli visuels.

Le but de ce projet est d'utiliser de nouvelles techniques d'imagerie médicale, tel que l'IRMf, afin de comparer directement la carte corticale visuelle du singe et de l'humain. Pour cela, nous désirons créer un atlas histologique d'un singe rhésus, lequel aura subi une série de tests cognitifs afin de stimuler les zones cérébrales du système visuel. Cet atlas pourra alors être mis en correspondance avec les IRMf en utilisant comme modalité intermédiaire une IRM haute définition pondérée en T1.

Dans la suite de ce chapitre, nous allons présenter divers résultats obtenus dans le cadre de ce projet. Nous allons tout d'abord réaliser une reconstruction 3D d'images d'autoradiographie 2D de cerveaux de singe rhésus. Puis, nous fusionnerons ces reconstructions avec une image IRM *in vivo* du même singe. De cette manière, nous serons à même de mettre en correspondance les reconstructions d'autoradiographie avec les images IRMf, par l'intermédiaire de l'image IRM anatomique. Comme nous le constaterons, l'un des problèmes majeur de ce projet concerne la très grande différence de résolution entre les images IRM et les images autoradiographiques.

9.2 L'autoradiographie

L'autoradiographie (voir la section 2.2.2.3), est une technique de biologie moléculaire qui consiste à injecter un isotope² dans le tissu, créant un marquage cellulaire, puis de le révéler par un film absorbant la radioactivité émise par la coupe histologique déposée dessus. Plus exactement, les rayonnements émis par la désintégration des atomes radioactifs impressionnent le film photographique, et leur présence se signale par une tache noire sur le film après développement. Cette désintégration est en fait due à l'instabilité des isotopes utilisés, qui émettent un rayonnement afin

1. Mapping visual cortical regions in awake, behaving monkey using functional MRI, 2000-2003, numéro de projet : QLRT-1999-30161. Site web : <http://www-sop.inria.fr/epidaure/Collaborations/MAPAWAMO/mapawamo.html>

2. Isotope : Atome d'un élément chimique donné, caractérisé par le nombre de neutrons de son noyau. Deux isotopes d'un même élément ont le même numéro atomique Z et occupent donc la même case du tableau périodique des éléments de Mendeleïev. Ils diffèrent uniquement par le nombre de neutrons de leurs noyaux, et donc par leur masse atomique, comme par exemple le carbone 14, noté ^{14}C , ou l'uranium 235, noté ^{235}U .

de se transformer en isotope stable. Cette réaction s'effectue dans une chambre noire et dans un temps déterminé, pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines. Un des intérêts de l'autoradiographie est la possibilité d'utiliser plusieurs isotopes pour la même coupe histologique et ainsi récupérer des informations différentes, suivant le test cognitif par exemple. L'autoradiographie est plus informative que les techniques standards d'anatomopathologie mais nécessite beaucoup plus de temps, et est donc en général réservée au domaine de la recherche.

Dans le cadre du projet MAPAWAMO, afin de révéler les différentes zones corticales activées lors de stimuli visuels, les biologistes utilisent deux marqueurs différents de connections neuronales. Ces marqueurs, isotopes radioactifs, sont associés au glucose consommé lors d'une activité neuronale (deoxyglucose). On injecte un premier marqueur qui vient alors se concentrer dans les zones corticales consommatrices de glucose, donc en activation. Une fois ce marqueur injecté dans l'organisme, celui-ci reste accumulé pendant une longue période (phénomène de radioactivité). Puis, un deuxième marqueur peut être alors injecté, qui va lui-même s'accumuler dans d'autres zones corticales stimulées par un autre test cognitif. Dans notre cas, les isotopes utilisés sont le ^{14}C , isotope radioactif naturel du carbone, ainsi que le ^3H , isotope radioactif de l'hydrogène aussi connu sous le nom de Tritium. Le singe est alors sacrifié pour l'étude histologique.

9.3 Alignement des images autoradiographiques

Le cerveau, plus précisément chaque hémisphère et dans notre cas l'hémisphère gauche, est rapidement congelé puis découpé en fines tranches. Les images autoradiographiques des deux isotopes sont issues de ces coupes histologiques d'une épaisseur de $40\ \mu\text{m}$, elles-mêmes espacées de $40\ \mu\text{m}$ (on traite une coupe sur deux). Le pixel est d'une taille isotrope d'approximativement $35,2\ \mu\text{m}$ (1 mm représente 28.35 pixels), une image autoradiographique est donc d'une taille de 1276×1024 .

9.3.1 Acquisition des images

Pour la découpe, l'hémisphère est tout d'abord divisé en 2 blocs, représentant les zones antérieure et postérieure de l'hémisphère gauche. Afin d'analyser précisément chacune de ces deux zones, celles-ci sont étiquetées en différentes parties, numérotées de p5 à p11' pour le bloc antérieur et de p11 à p23 pour le bloc postérieur (voir la figure 9.1). Du fait de leur très faible dimension, il est très difficile de traiter les coupes des extrémités de l'hémisphère, c'est-à-dire les coupes initiales des blocs antérieurs et postérieurs. En effet, plusieurs coupes apparaissent sur la même photographie, ce qui demande un prétraitement avant leur utilisation (voir la figure 9.2). C'est pourquoi nous avons tout d'abord traité les parties numérotées de p7 à p11' pour le bloc antérieur et les parties numérotées de p13 à p23 pour le bloc postérieur. Il sera tout de même important de réaliser dans un deuxième temps³ la reconstruction des autres parties, car une zone du cortex visuel est incluse dans la partie postérieure manquante..

3. Cette reconstruction n'est pas présentée dans ce chapitre, car nous n'avons pas encore prétraité les images.

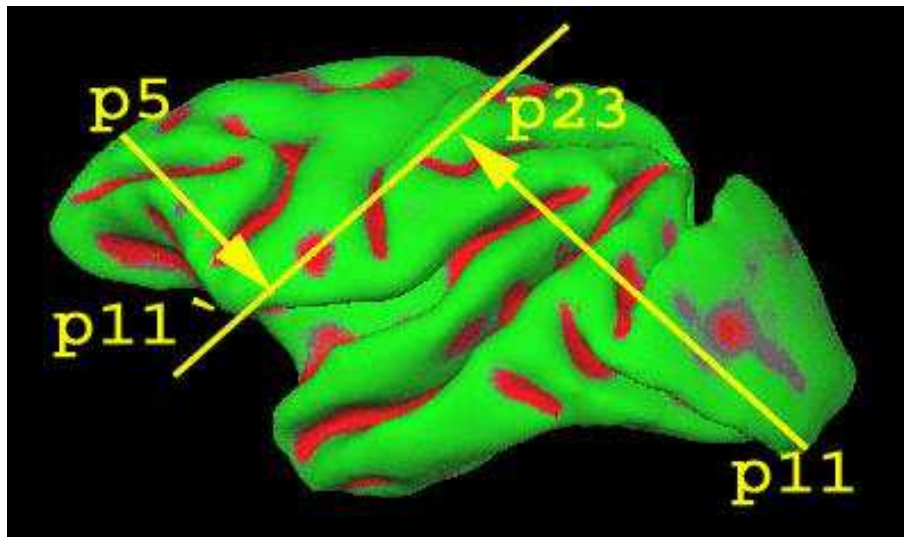


FIG. 9.1 – Direction normale à la découpe de l'hémisphère gauche du singe rhésus. La partie antérieure de l'hémisphère est divisée en sept sous-blocs numérotés de p5 à p11' alors que la partie postérieure est divisée en treize sous-blocs numérotés de p11 à p23.

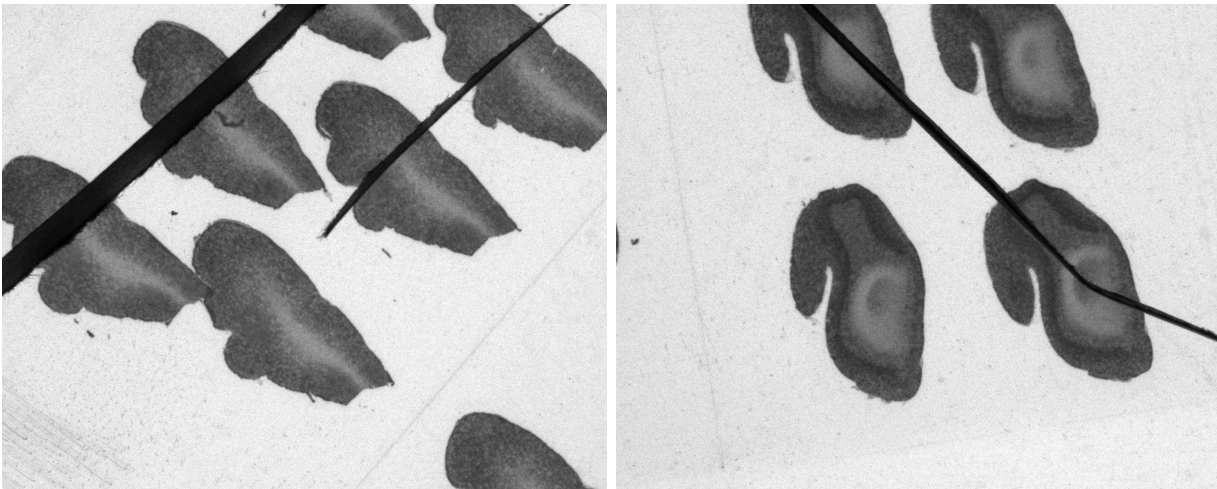


FIG. 9.2 – Deux images autoradiographiques marquées à l'isotope ^{14}C . A gauche : image du sous-bloc p5 ; à droite : image du sous-bloc p11. Les images déposées sur une plaque sont très proches les unes des autres et plusieurs images apparaissent pour la même coupe. Les coupes ne correspondant pas à celle désirée ont été barrées par un expert.

Sur la figure 9.3 de gauche, nous présentons une image autoradiographique marquée avec l'isotope ^3H , de l'hémisphère gauche antérieure du cerveau d'un singe rhésus. Nous présentons la même image marquée avec l'isotope ^{14}C sur la figure 9.3 de droite. De même, nous présentons sur la figure 9.3 de gauche une image autoradiographique marquée avec l'isotope ^3H , de l'hémisphère gauche postérieur du cerveau d'un singe rhésus. Nous présentons la même image marquée avec l'isotope ^{14}C sur la figure 9.4 de droite.

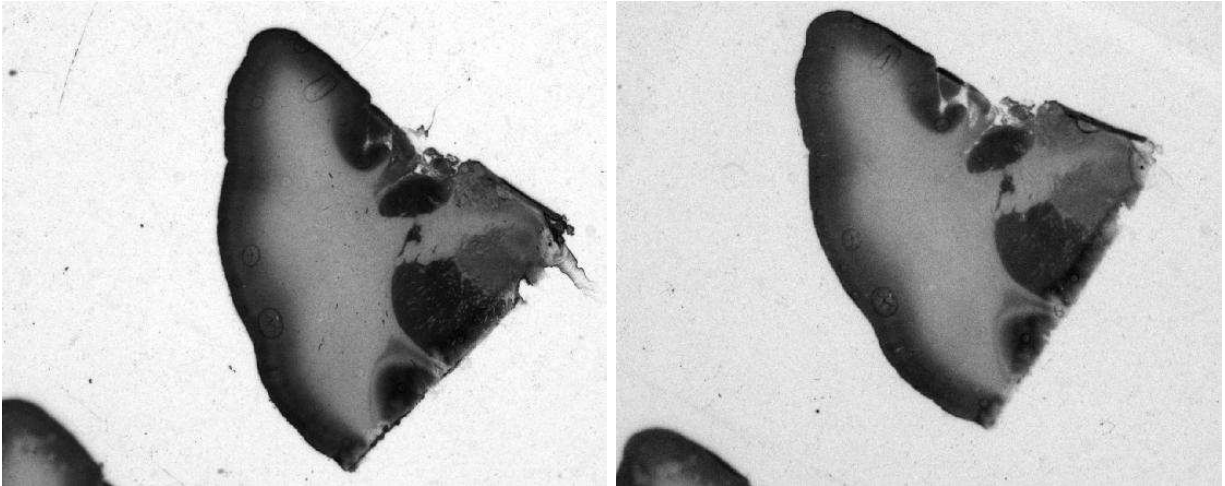


FIG. 9.3 – Image autoradiographique de l'hémisphère gauche antérieure d'un singe rhésus, marquée avec deux isotopes différents. A gauche : image marquée avec l'isotope Tritium ; A droite : même image mais marquée avec l'isotope ^{14}C .

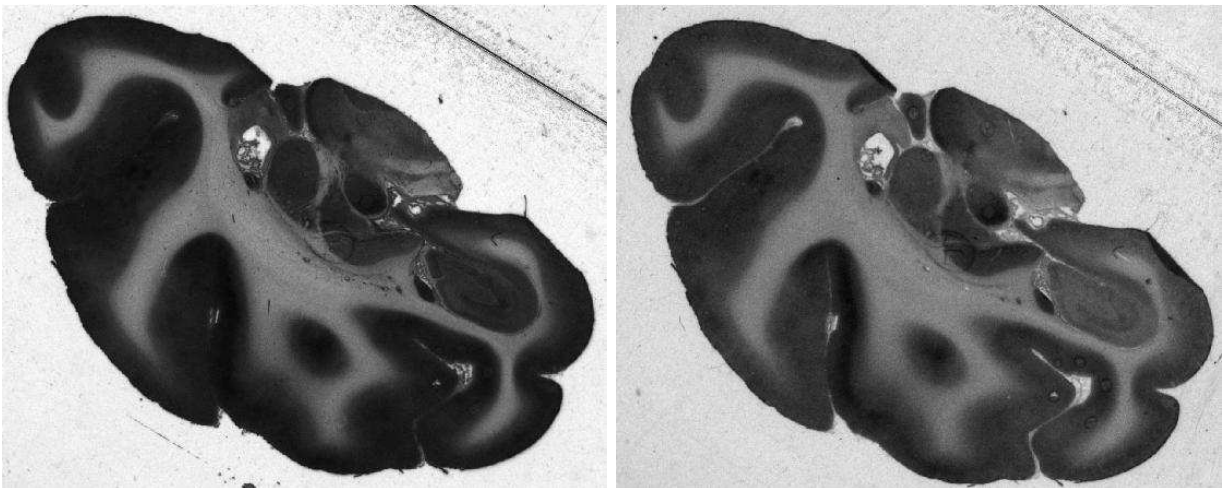


FIG. 9.4 – Image autoradiographique de l'hémisphère gauche postérieure d'un singe rhésus, marquée avec deux isotopes différents. A gauche : image marquée avec l'isotope Tritium ; A droite : même image mais marquée avec l'isotope ^{14}C .

9.3.2 Reconstruction des blocs tridimensionnels

Nous avons à notre disposition deux séries de coupes histologiques correspondant au même singe. Ces deux séries proviennent de l'hémisphère gauche du cerveau, l'une représente la partie postérieure et l'autre la partie antérieure. Les blocs traités de la partie postérieure représente 337 coupes et ceux de la partie antérieure 210 coupes. Pour chacune des coupes de ces blocs, nous possédons deux images autoradiographiques (^{14}C et ^3H). Nous pouvons donc reconstruire quatre blocs histologiques. Sur la figure 9.5 de gauche, nous présentons l'empilement initial des images autoradiographiques de l'hémisphère gauche postérieur marquées au Tritium. La figure 9.5 de droite présente le même empilement mais avec l'isotope ^{14}C . La figure 9.6 présente respectivement les mêmes isotopes, mais pour l'hémisphère gauche postérieur.

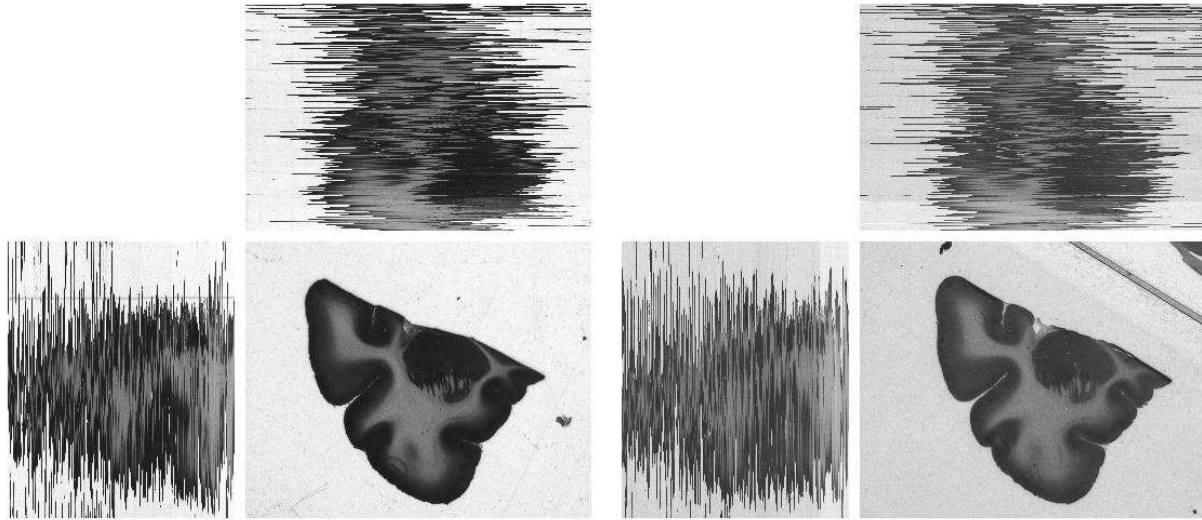


FIG. 9.5 – Trois vues orthogonales de l'empilement initial des images autoradiographiques de l'hémisphère gauche antérieur d'un singe rhésus, marquées avec deux isotopes différents. A gauche : images marquées avec l'isotope Tritium ; A droite : images marquées avec l'isotope ^{14}C .

Afin de réaligner les images autoradiographiques, nous avons utilisé le programme *Aladin* avec les paramètres standards (approche pyramidale sans convolution, coefficient de corrélation local, estimateur LTS, intensité nulle rejetée).

Sur la figure 9.7, nous présentons deux vues différentes de la reconstruction de la partie antérieure marquée au Tritium. On peut très distinctement visualiser la capsule interne sur la première vue sagittale, qui représente un très bon amer anatomique afin de s'assurer de la cohérence spatiale de l'alignement. Sur la deuxième vue, on retrouve la forme anatomique de la fin de la partie antérieure de l'hémisphère (voir la figure 9.1).

Sur la figure 9.8, nous présentons deux vues différentes de la reconstruction de la partie postérieure marquée au Tritium. La continuité spatiale des différentes circonvolutions prouvent la très bonne qualité du recalage. Sur la deuxième vue, en vue axiale, on retrouve la forme anatomique particulière de la partie postérieure (voir la figure 9.1). De plus, la fin de la capsule interne est

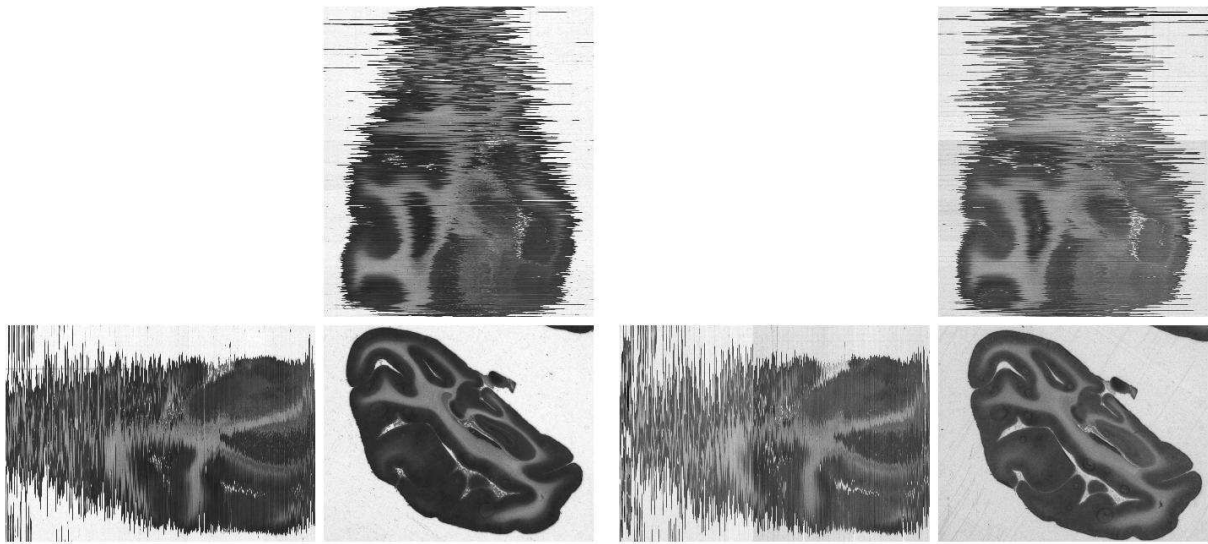


FIG. 9.6 – *Trois vues orthogonales de l'empilement initial des images autoradiographiques de l'hémisphère gauche postérieur d'un singe rhésus, marquées avec deux isotopes différents. A gauche : images marquées avec l'isotope Tritium ; A droite : images marquées avec l'isotope ^{14}C .*

très distinctement visible sur la vue sagittale. On peut par contre remarquer qu'il y a un décalage dans la reconstruction, nettement visible en vue sagittal. Ce décalage n'est en fait pas dû à un problème d'alignement, mais d'un manque de coupes. En effet, après discussion du résultat de la reconstruction avec les anatomopathologistes, ceux-ci nous ont confirmé qu'il manquait bel et bien un sous-bloc. Cependant, nous n'avons pu récupérer les images manquantes.

Sur la figure 9.9, nous présentons deux vues différentes de la reconstruction de la partie postérieure marquée au ^{14}C . La qualité du recalage est tout aussi remarquable que pour les autres reconstructions. Notons que le décalage, visible sur la figure 9.8, apparaît de la même manière. Nous pouvons d'autre part observer un biais d'intensité entre les différents sous-blocs. Corriger ce biais est un problème très difficile car celui-ci n'est pas linéaire. Comme nous pouvons le constater, ce biais ne perturbe pas la qualité de la reconstruction mais peut être un facteur gênant lors de la fusion avec une image IRM, ou bien pour une segmentation du cortex ou de la matière blanche. Dans la partie suivante, nous utiliserons la reconstruction des images radiographiques marquées au Tritium, car ce sont celles où le biais d'intensité est le plus faible.

Maintenant que l'étape de reconstruction est effectuée, nous pouvons nous intéresser à l'étape de fusion avec une image IRM anatomique.

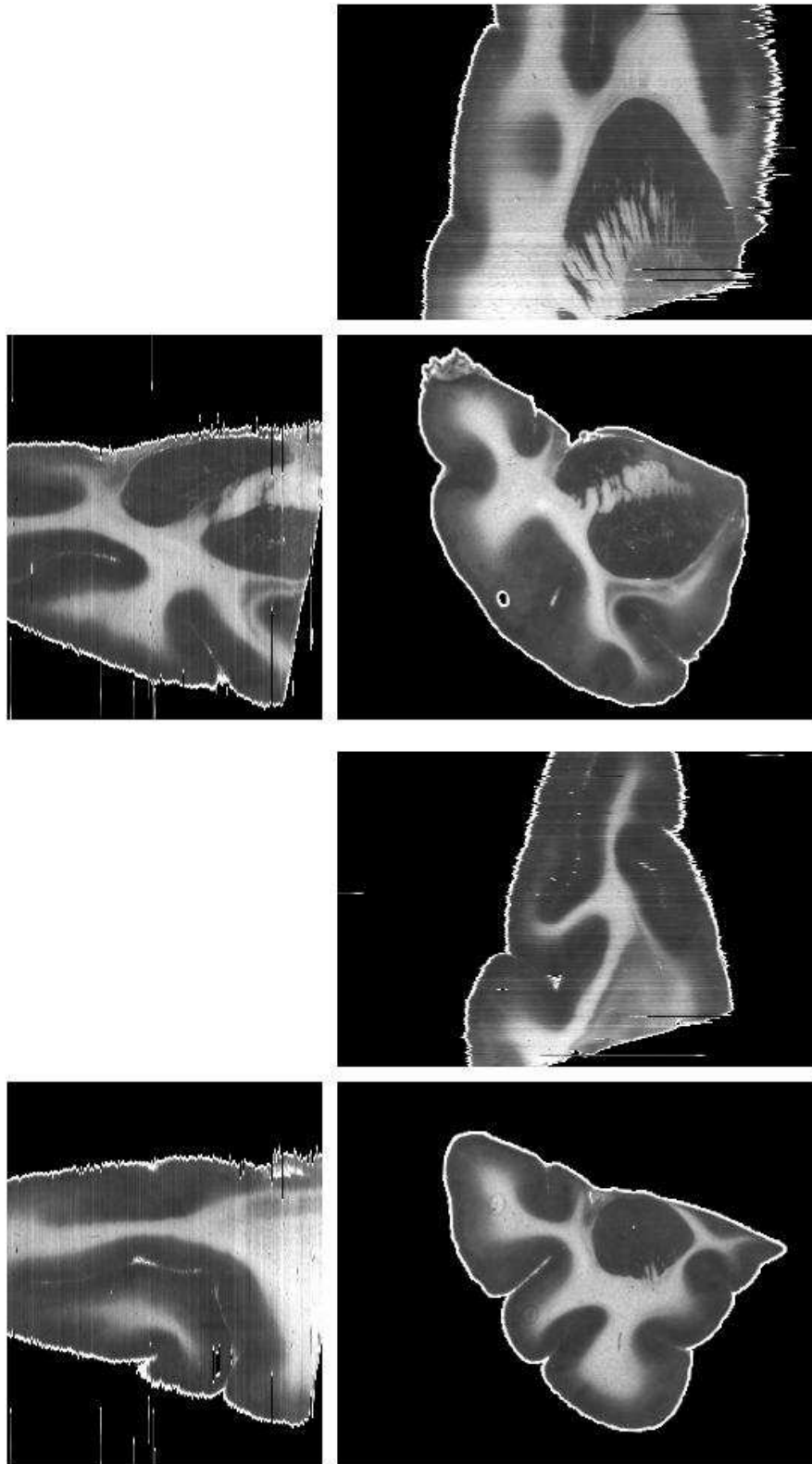


FIG. 9.7 - *Trois vues orthogonales de l'empilement final des images autoradiographiques de l'hémisphère gauche antérieur marquées au Tritium. En haut: première vue; en bas: une seconde vue de la même reconstruction.*

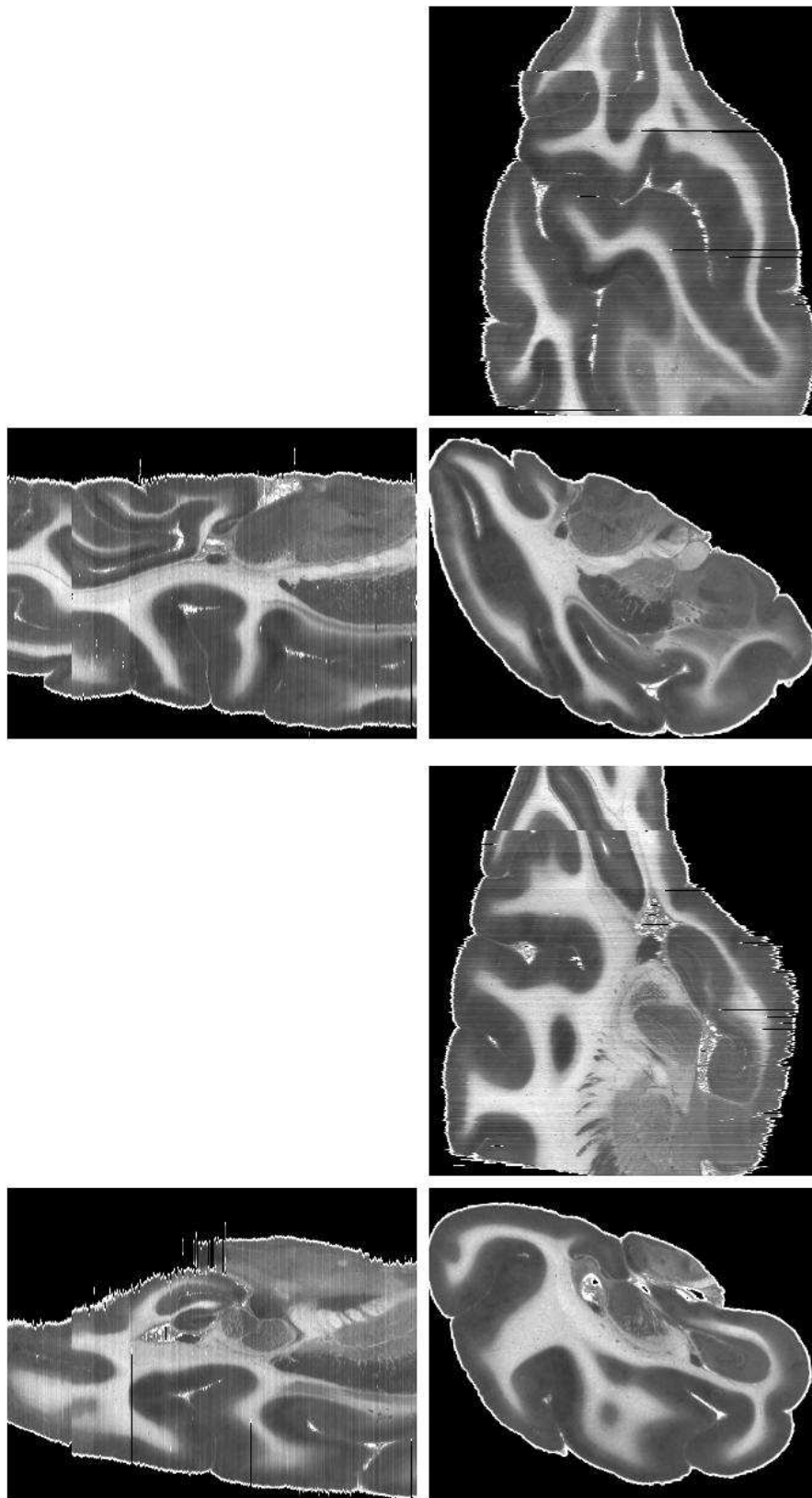


FIG. 9.8 - *Trois vues orthogonales de l'empilement final des images autoradiographiques de l'hémisphère gauche postérieur marquées au Tritium. En haut : première vue ; en bas : une seconde vue de la même reconstruction.*

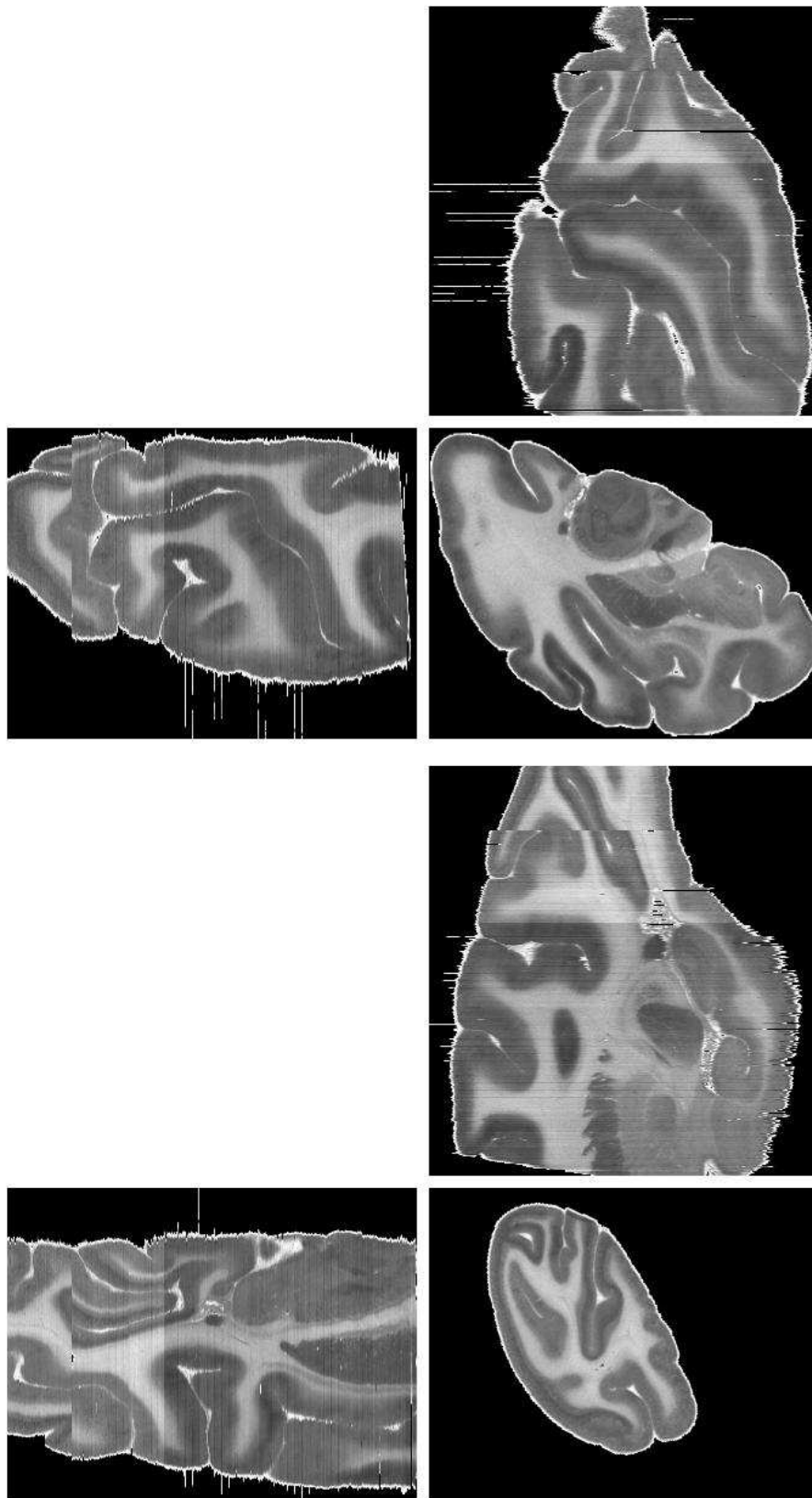


FIG. 9.9 – Trois vues orthogonales de l'empilement final des images autoradiographiques de l'hémisphère gauche postérieure marquées au ^{14}C . En haut : première vue ; en bas : une seconde vue de la même reconstruction.

9.4 Fusion avec une image IRM anatomique

Dans ce projet, nous devons fusionner les reconstructions d'images autoradiographiques avec des images IRM haute résolution. A l'heure actuelle, nous ne disposons malheureusement pas d'images IRM haute résolution. Cependant, nous avons à notre disposition une image IRM pondérée en T1 de moyenne résolution du singe rhésus sacrifié. Cette acquisition a une taille de $208 \times 208 \times 52$ avec une résolution de $0.7 \times 0.7 \times 1.7 \text{ mm}^3$. Nous devons donc comparer un bloc, constitué d'images autoradiographiques de taille 1276×1024 , et d'une résolution de $35 \times 35 \mu\text{m}^2$, avec cette image IRM. De plus, ces images autoradiographiques ne représentent qu'un seul hémisphère. Nous avons donc seulement la moitié de l'image IRM utilisable (voir la figure 9.10). La zone d'intérêt représente sur l'image IRM une taille de seulement $81 \times 139 \times 52$. Afin de comparer des images de taille un peu plus semblables, nous utilisons un rééchantillonnage spline afin d'augmenter artificiellement la résolution de l'image IRM. Nous avons choisi de multiplier sa taille par un facteur 4. Nous obtenons donc une image IRM d'une taille de $243 \times 417 \times 156$ et de résolution $0.175 \times 0.175 \times 0.425 \text{ mm}^3$. De même afin de pouvoir comparer la résolution des images autoradiographiques soient plus proches, nous sous-échantillons celles-ci à la résolution de l'image IRM. Bien-sûr, ce processus est complètement réversible et il est donc possible de visualiser les blocs d'images autoradiographiques recalés sur l'image IRM, mais dans leur résolution initiale.

Afin de mettre ces deux volumes en correspondance, nous avons utilisé l'approche pyramide parallélisée d'Aladin avec le coefficient de corrélation local. En effet, du fait de la grande taille des images volumiques à traiter, les temps de calculs seraient exorbitants en séquentiel. Nous avons tout d'abord recherché une transformation rigide afin d'initialiser le recalage. Puis, nous avons calculé une transformation affine.

Sur la figure 9.11 en haut, nous présentons le bloc postérieur reconstruit des images autoradiographiques marquées au Tritium, visualisées dans la géométrie de l'image IRM dont nous avons augmenté la taille (figure 9.11 en bas). Visuellement, il est très difficile de trouver des correspondances entre les deux images, notamment au cause de la distorsion globale du bloc reconstruit.

Le résultat de ce recalage est présenté sur la figure 9.12. Nous avons signalé quelques points d'intérêt entre les deux images par des flèches, celles-ci correspondent au même point géométrique. On s'intéresse plus particulièrement à la correspondance au niveau des sillons corticaux, car les activations recherchées sont dans la zone corticale (cortex visuel). De même, nous présentons sur la figure 9.11, le bloc antérieur reconstruit des images autoradiographiques marquées au Tritium, visualisées dans la géométrie de l'image IRM. Pour réaliser la fusion, nous avons utilisé exactement la même approche qu'auparavant. Le résultat affine est présenté sur la figure 9.14.

Sur la figure 9.13 en haut, nous présentons le bloc antérieur reconstruit des images autoradiographiques marquées au Tritium, visualisées dans la géométrie de l'image IRM dont nous avons augmenté la taille (figure 9.11 en bas). Nous pouvons remarquer que la taille des voxels du bloc reconstruit est incorrecte vis-à-vis de l'image IRM. Nous avons utilisé les mêmes valeurs de taille de voxels que pour le bloc postérieur, mais il semblerait que les images aient été acquises avec une distance focale différente. Cela est certainement dû à la la taille de la zone anatomique, bien plus

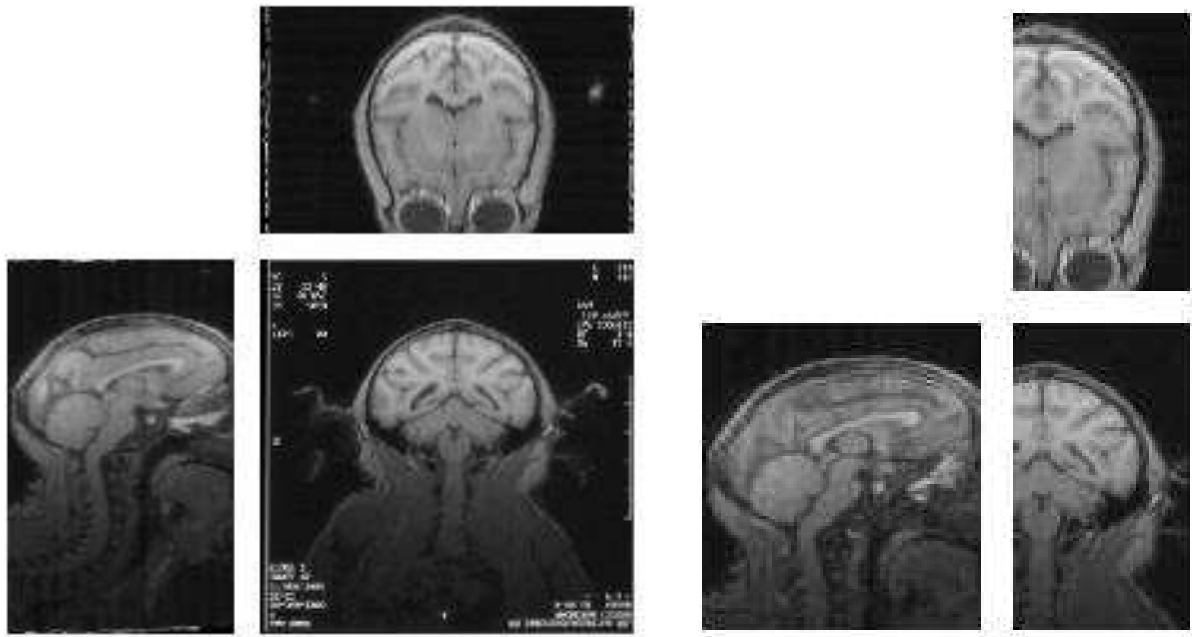


FIG. 9.10 – Image IRM pondérée en T1 du singe rhésus sacrifié pour l'expérience cognitive. A gauche : acquisition initiale ; à droite : zone d'intérêt pour la fusion avec le bloc reconstruit.

petite que celle présente dans la zone postérieure.

Le résultat de ce recalage est présenté sur la figure 9.14. Comme pour le bloc postérieur, nous avons signalé quelques points d'intérêt entre les deux images par des flèches.

Afin de mieux apprécier la qualité des deux blocs sur l'image IRM, nous présentons sur les figures 9.15, 9.16 et 9.17 une sélection de trois vues transverses des deux blocs autoradiographiques en transparence avec l'image IRM. Afin de mieux juger du résultat, nous présentons les mêmes vues avec trois facteurs d'opacité différents. Sur la ligne du haut de chaque figure, nous représentons l'IRM seule. Sur la ligne du milieu, nous avons une opacité moyenne pour les deux images fusionnées. Sur la ligne du bas, nous voyons majoritairement les blocs reconstruits.

9.5 Conclusion

Bien que très difficilement quantifiable, la qualité visuelle des recalages nous a paru très encourageante, tant pour la reconstruction des images autoradiographiques que pour la fusion avec l'image IRM. Même si une transformation plus complexe est nécessaire pour recalier le plus correctement possible les blocs reconstruits avec l'image IRM, notre approche fournit une première estimation de très bonne qualité. Celle-ci sera d'ailleurs utilisée afin de localiser sur l'histologie, les zones corticales activées visibles sur l'IRM fonctionnelle. Pour cela, il nous reste à mettre en correspondance l'image IRM anatomique avec les images IRM fonctionnelles. Cette tâche, autre axe de recherche du projet MAPAWAMO est en cours de réalisation.

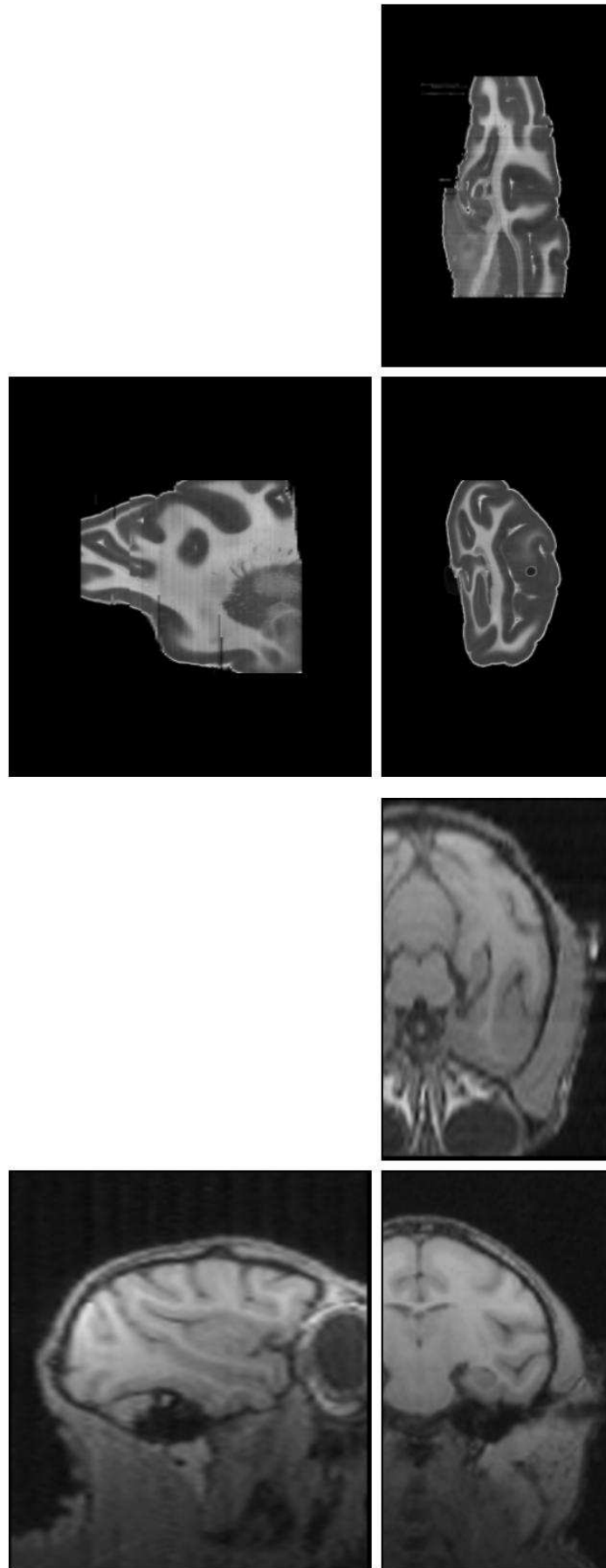


FIG. 9.11 – *Position initiale du bloc postérieur des images autoradiographiques dans la géométrie de l'image IRM.*

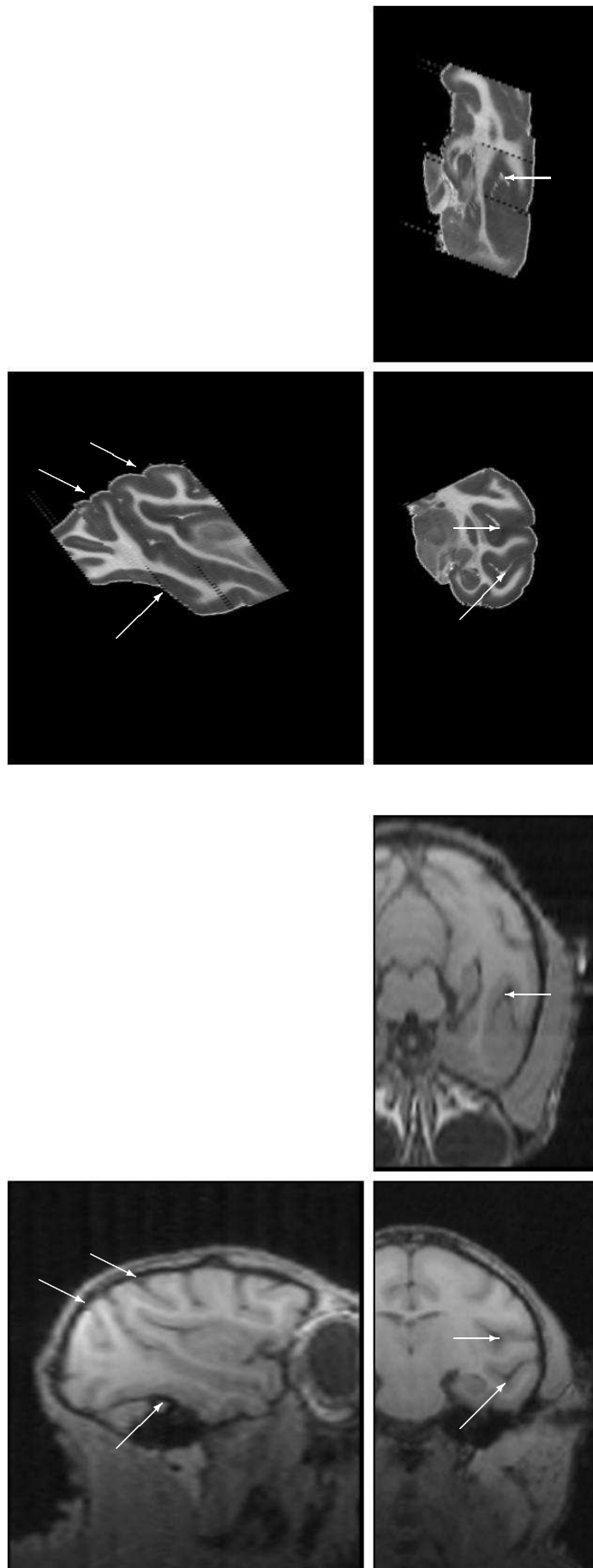


FIG. 9.12 – Fusion du bloc postérieur avec l'image IRM. Les flèches sur l'image IRM indiquent des points d'intérêt afin d'aider à l'inspection visuelle du résultat. Celles-ci correspondent au même point géométrique.

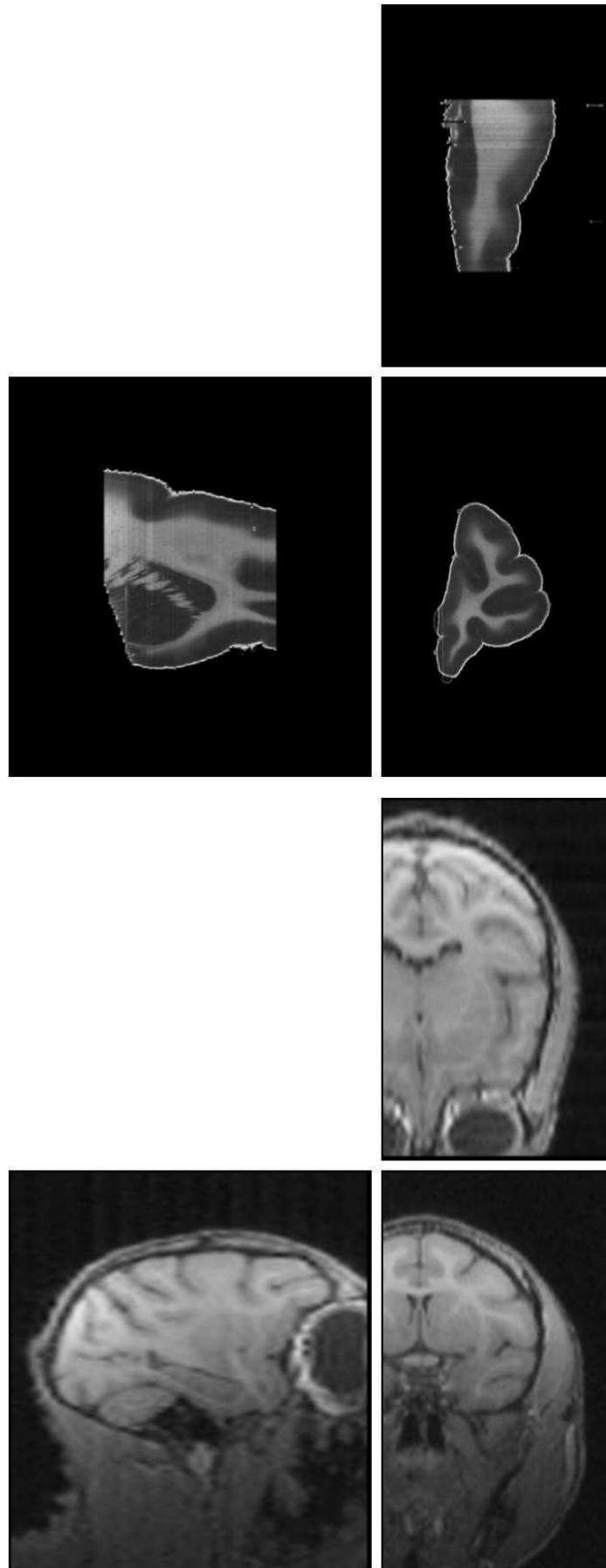


FIG. 9.13 – *Position initiale du bloc antérieur des images autoradiographiques dans la géométrie de l'image IRM.*

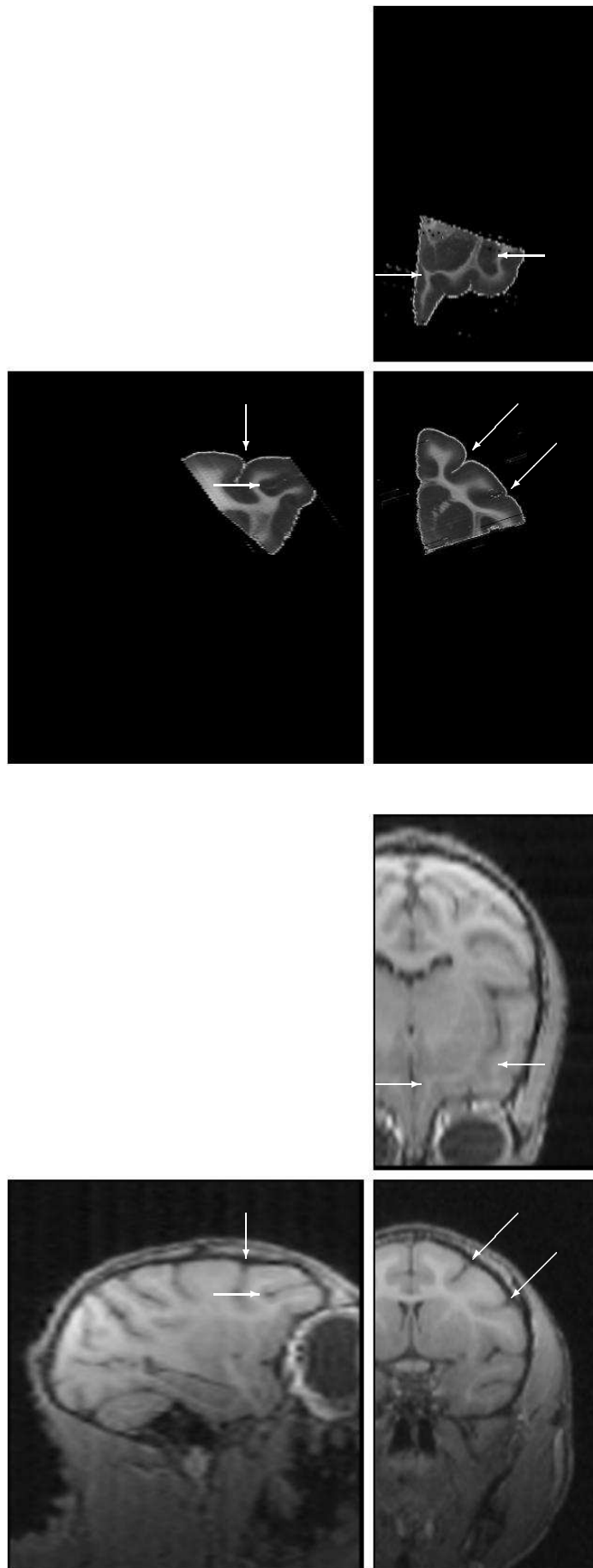


FIG. 9.14 – Fusion du bloc antérieur avec l'image IRM. Les flèches sur l'image IRM indiquent des points d'intérêt afin d'aider à l'inspection visuelle du résultat. Celles-ci correspondent au même point géométrique.

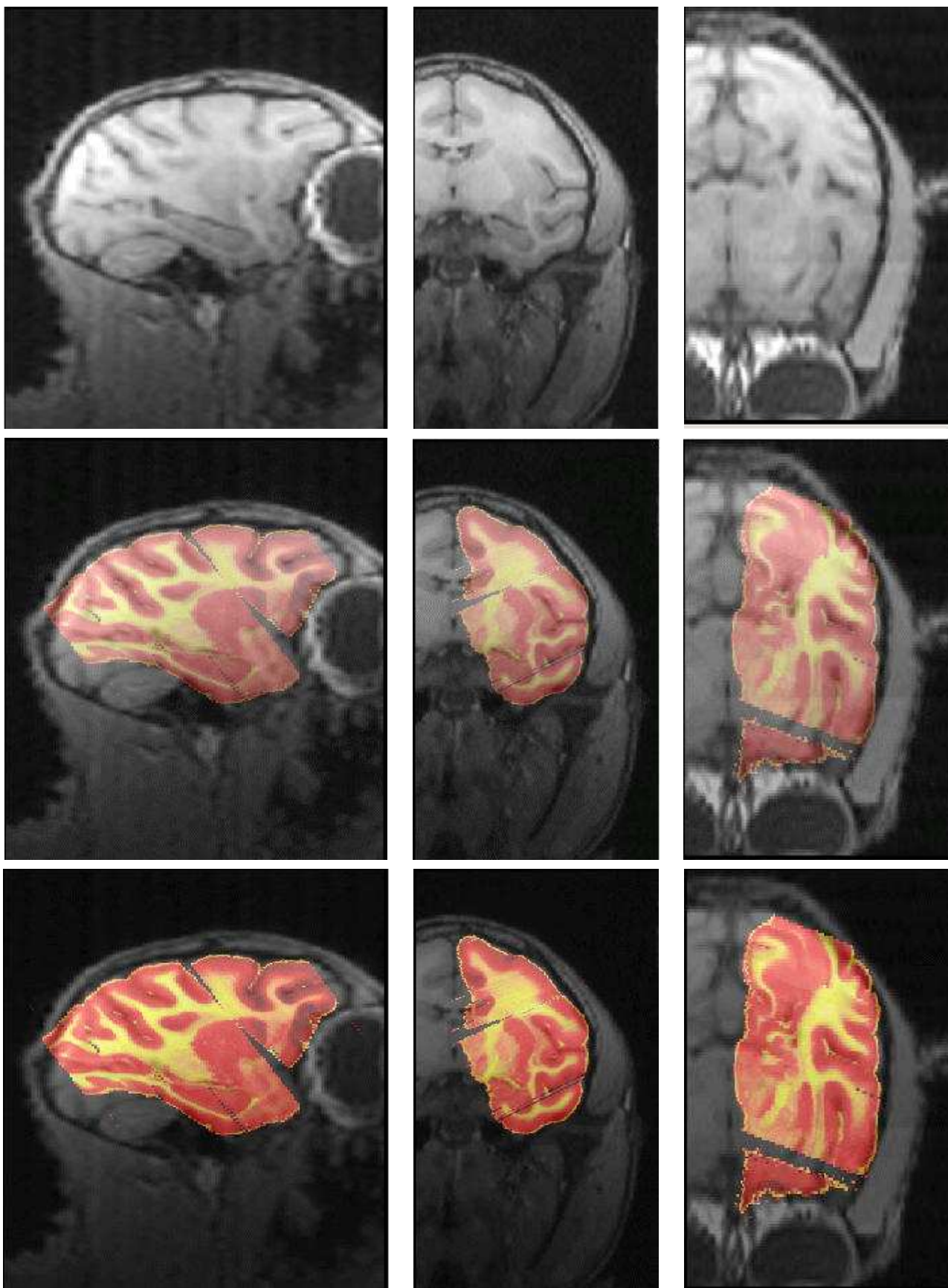


FIG. 9.15 – Sur la ligne du haut de chaque figure, nous représentons l'IRM seule. Sur la ligne du milieu, nous avons une opacité moyenne pour les deux images fusionnées. Sur la ligne du bas, nous voyons majoritairement les blocs reconstruits.

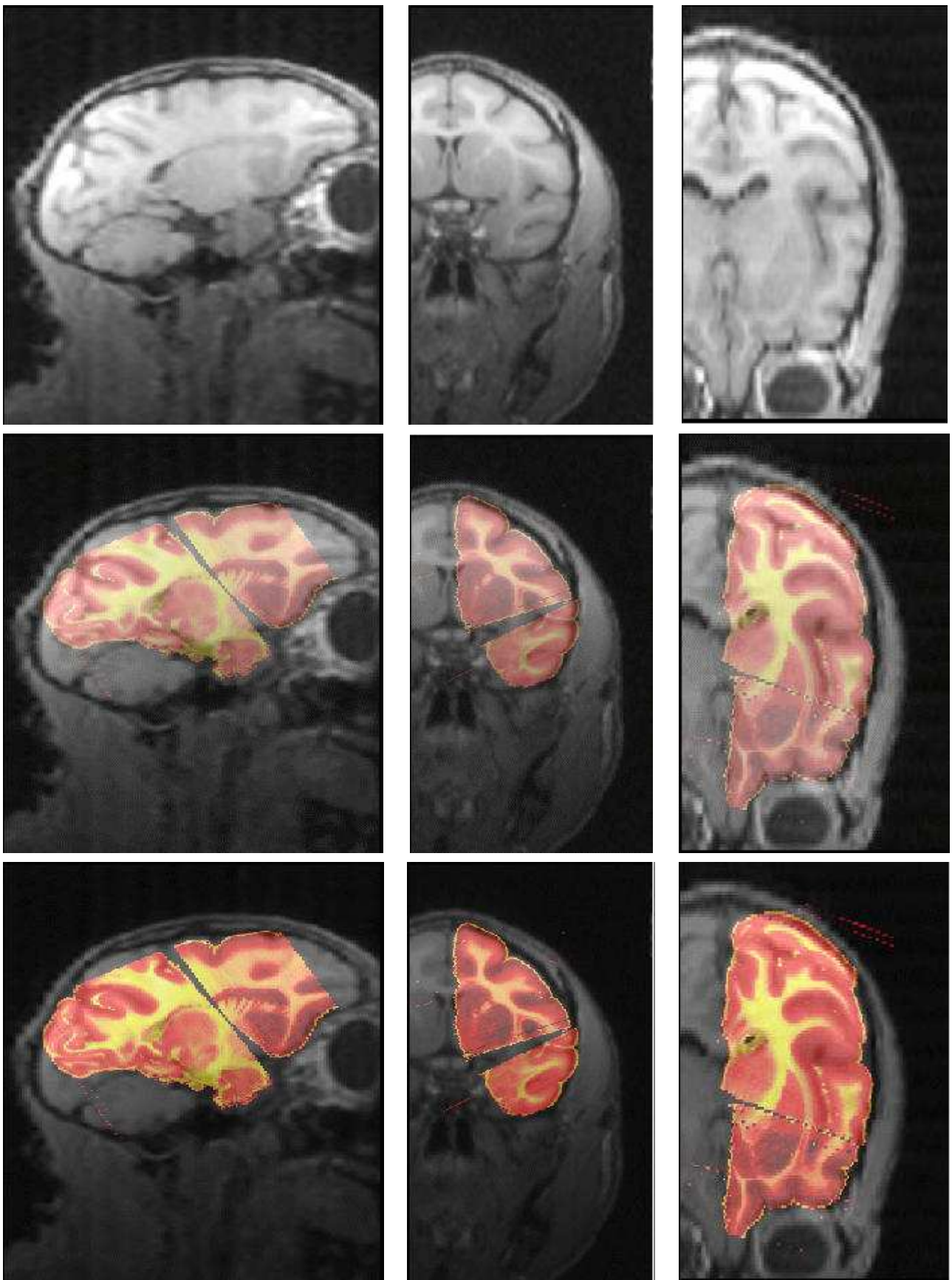


FIG. 9.16 – Sur la ligne du haut de chaque figure, nous représentons l'IRM seule. Sur la ligne du milieu, nous avons une opacité moyenne pour les deux images fusionnées. Sur la ligne du bas, nous voyons majoritairement les blocs reconstruits.

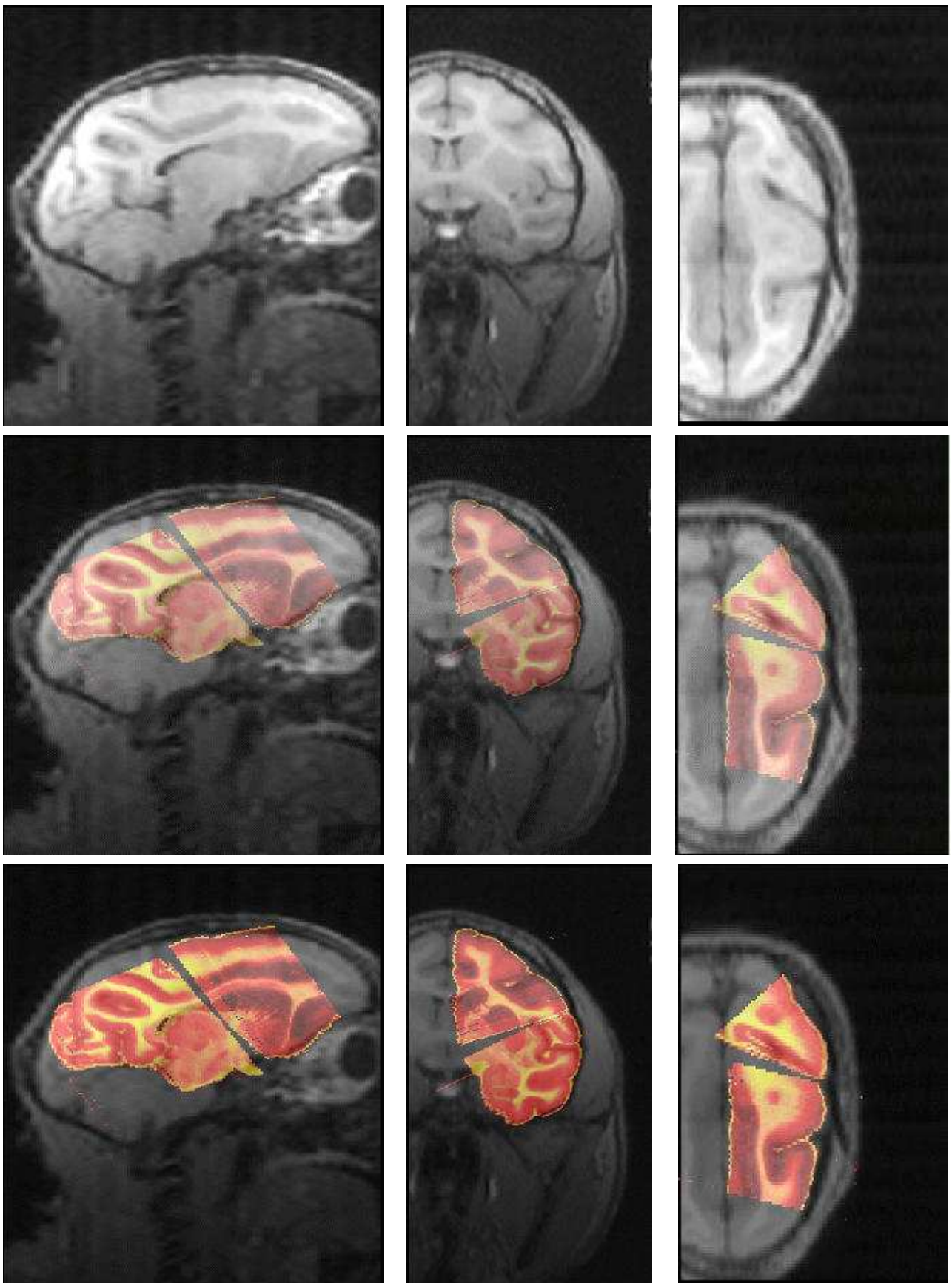


FIG. 9.17 – Sur la ligne du haut de chaque figure, nous représentons l'IRM seule. Sur la ligne du milieu, nous avons une opacité moyenne pour les deux images fusionnées. Sur la ligne du bas, nous voyons majoritairement les blocs reconstruits.

Chapitre 10

Le projet SIERA

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats obtenus dans le cadre du projet SIERA. Ce projet est dédié à l'amélioration de l'implantation d'électrodes dans les noyaux subthalamiques, afin de réduire, quasiment en totalité, la triade des symptômes de la maladie de Parkinson. Nous détaillerons les différentes étapes de la réalisation

d'un atlas des noyaux subthalamiques, permettant de localiser précisément ces ganglions sur une image IRM pondérée en T1, alors qu'ils ne sont pas directement visibles sur cette modalité. De cette manière, nous espérons à la fois améliorer la qualité des effets cliniques de la stimulation et aussi diminuer les temps de l'opération d'implantation.

10.1 Introduction

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 2, section 2.1.3, le but de notre collaboration est la réalisation d'un atlas histologique des ganglions de la base avec une série de coupes anatomiques, fusionnées avec des images IRM *post mortem* pondérées en T1 et en T2 du même individu. Le recalage de cet atlas sur les images IRM préopératoires, pondérées en T1 et en T2 d'un même patient, aura deux intérêts majeurs.

D'une part, nous désirons améliorer la localisation des ganglions de la base sur l'image IRM préopératoire pondérée en T1, en condition stéréotaxique, des patients à implanter. De cette manière, nous espérons améliorer les effets de la stimulation par une meilleure localisation et diminuer le temps de l'opération (voir le chapitre 2, section 3.1).

D'autre part, du point de vue recherche neurologique, nous pourrions réaliser une étude post-opératoire de la position des électrodes pour une série de patients implantés. Cette étude pourrait par exemple permettre de vérifier si le signal représentant les ganglions de la base en pondération T2 est corrélé avec les structures des ganglions visibles sur les coupes histologiques.

Dans ce chapitre, nous présentons des résultats permettant d'améliorer la localisation des ganglions de la base sur les images IRM, grâce à la création d'un atlas de cette zone anatomique. Afin de réaliser cet atlas, une multitude de problèmes sont à résoudre, autant du point de vue médical que du point de vue informatique. Nous allons tenter de donner les réponses aux divers problèmes de traitement d'images.

10.2 Recalage T1/T2 avec forte occultation

Afin d'aider le neuroradiologue à effectuer le planning préopératoire de l'opération, deux étapes sont à réaliser. Tout d'abord, nous devons recalibrer l'acquisition IRM préopératoire pondérée en T1 du patient avec son acquisition IRM préopératoire pondérée en T2. Nous rappelons que les noyaux subthalamiques ne sont pas visibles sur l'image IRM pondérée en T1, alors que cette image est utilisée lors de l'opération, en condition stéréotaxique, comme référence anatomique. Puis, lorsque nous aurons réalisé l'atlas des ganglions de la base, nous devrons alors le fusionner avec l'IRM pondérée en T1 mais aussi avec l'image IRM pondérée en T2.

Nous devons donc tout d'abord résoudre le problème du recalage multimodal permettant de mettre en relation une image IRM pondérée en T1 avec une image IRM haute résolution pondérée en T2, du même patient en condition stéréotaxique. Cette étape, bien que théoriquement maîtrisée (recalage multimodal monopatient) devient délicate du fait de la très forte occultation de l'acquisition IRM pondérée en T2 (voir la figure 10.1 en haut). En effet, le neuroradiologue désire réaliser une acquisition de haute résolution en pondération T2, permettant une très bonne précision anatomique de la zone des ganglions de la base¹, mais dans un temps égal à celui d'une acquisition

1. Rappelons tout de même que nous ne sommes pas encore assurés que le signal IRM, représentant les noyaux subthalamiques sur la pondération T2, représente exactement la réalité anatomique des tissus de la matière grise profonde.

normale. Ne pas augmenter le temps d'acquisition est très important, car le patient souffre de la maladie de Parkinson et réduire le temps d'acquisition de l'image permet d'éviter les différents artefacts de mouvements, très difficilement contrôlables, du fait de la triade parkinsonienne.

Les deux acquisitions présentées ont respectivement une taille de $256 \times 256 \times 120$ avec une résolution de $0.9375 \times 0.9375 \times 1.3 \text{ mm}^3$ pour l'image IRM axiale pondérée en T1, et une taille de $256 \times 256 \times 39$ avec une résolution de $1.0937 \times 1.0937 \times 1.0 \text{ mm}^3$ pour l'image IRM coronale pondérée en T2.

Pour effectuer ce recalage, nous avons utilisé *Aladin* en version pyramidale avec le coefficient de corrélation local. En effet, une approche locale est très intéressante dans ce cas, du fait de la robustesse de la méthode vis-à-vis des occultations. Le résultat du recalage est présenté sur la figure 10.1 en bas. Afin de prendre en compte les distorsions globales dues aux forts gradients utilisés pour cette pondération T2, nous avons recherché une transformation affine après initialisation par un recalage rigide. Ces résultats ont été considérés comme très satisfaisants par le neuroradiologue.

10.3 Création de l'atlas

Initialement, nous avons décidé de fusionner directement la reconstruction tridimensionnelle des données histologiques avec une image IRM *post mortem*. Ces premiers travaux ont d'ailleurs donné lieu à une publication dans l'édition 2001 de la conférence internationale MICCAI (Ourselin et al., 2001a). Ces résultats, bien que globalement très corrects, nous ont amené à réfléchir à un autre protocole de fusion, afin de corriger plus de distorsions. Lors de la découpe du cerveau congelé, nous avons pu recueillir des photographies des coupes sur le cryotome avant la découpe (voir la figure 10.2). En nous inspirant des travaux de Mega, nous avons décidé d'ajouter une modalité intermédiaire (voir la section 2.2.2.3), afin de compenser une partie des distorsions des coupes histologiques, avant la fusion avec l'image IRM (Mega et al., 1997). De cette manière, nous fusionnerons les coupes histologiques avec les cryosections (recalage 2D), puis les images IRM avec le bloc reconstruit de cryosections (recalage 3D), ce qui permettra la fusion implicite entre les images histologiques et les images IRM.

10.3.1 Acquisition des coupes histologiques

Nous avons à notre disposition un cerveau humain sans aucune pathologie neurologique. Ce cerveau a été prélevé sur un cadavre, juste quelques heures après le décès. Le cerveau a été stocké dans une solution de paraformaldehyde à 4% pendant 8 jours, dans laquelle on ajoute un tampon phosphate avec sucrose pendant les sept derniers jours. Le tampon phosphate permet de stabiliser le pH de la solution, alors que le sucrose permet une cryoprotection des tissus pour la future découpe. Pour l'instant, nous nous sommes intéressés à un seul des deux hémisphères, plus précisément à une zone de six centimètres d'épaisseur de l'hémisphère gauche, centrée autour des noyaux subthalamiques. Cette partie de l'hémisphère a été découpée en 4 blocs, de chacun 1.5 cm d'épaisseur, afin de permettre une meilleure manipulation sur le cryotome. Chacun de ces blocs a été déposé sur le cryo-

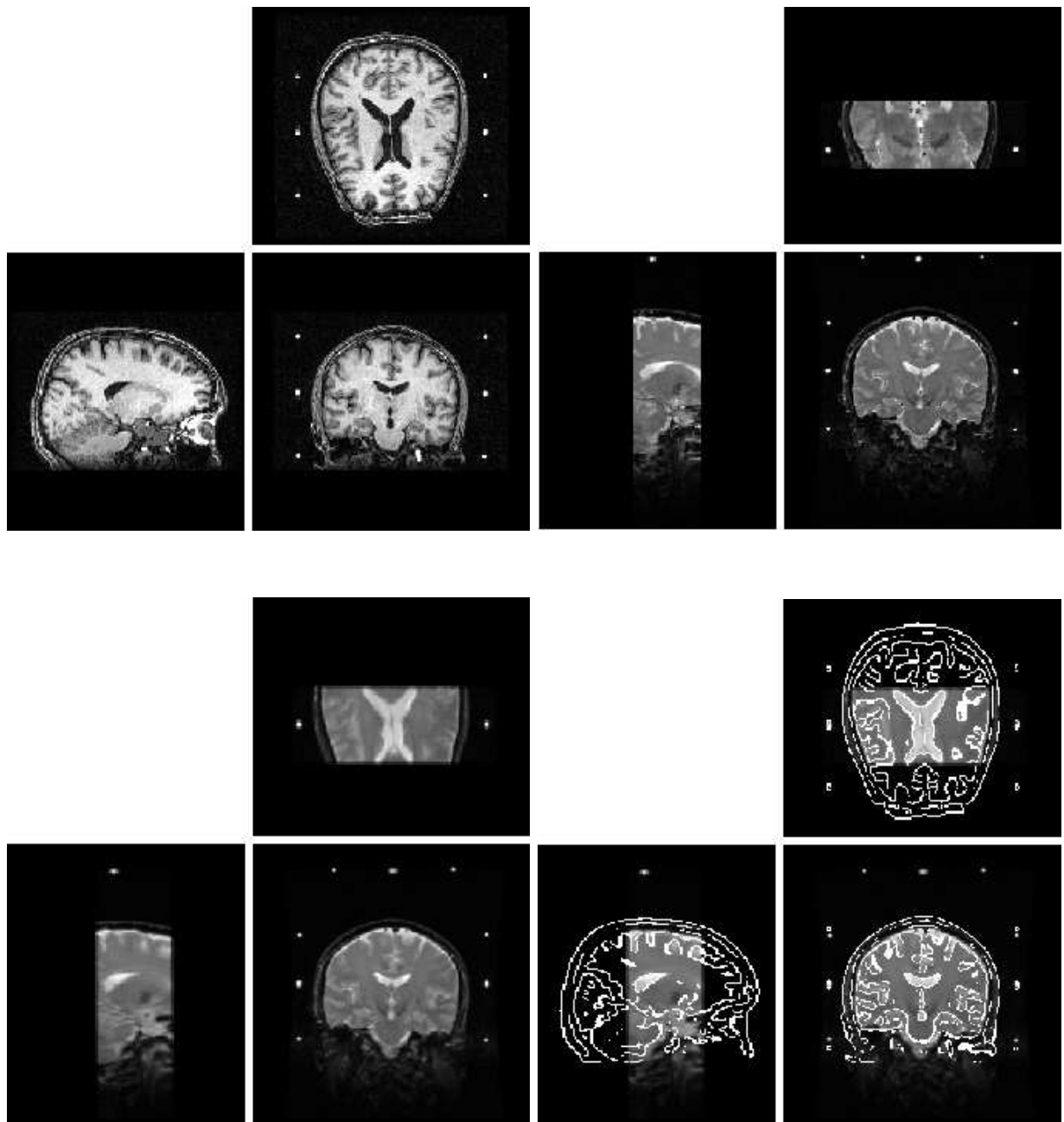


FIG. 10.1 – *En haut à gauche : acquisition IRM pondérée en T1 en condition stéréotaxique ; en haut à droite : acquisition IRM pondérée en T2 en condition stéréotaxique, rééchantillonnée dans la géométrie de l'image IRM pondérée en T1. En bas à gauche : recalage de l'image IRM pondérée en T2 ; en bas à droite : recalage de l'image IRM pondérée en T2, avec superposition des contours de l'image IRM pondérée en T1.*

tome, dont la température est stabilisée à -40 degrés afin d'assurer la meilleure découpe possible des tissus. Notons que cette cryogénéisation cause une distorsion globale du bloc. Ces blocs sont chacun découpés en fines tranches de $70 \mu\text{m}$. La finesse des coupes permet d'émettre l'hypothèse de similitude anatomique pour deux coupes successives. De cette manière, en utilisant différents procédés immunohistochimiques pour des coupes successives, on multiplie l'information pour le même tissu. En effet, une coupe sur dix subit un traitement avec le même agent. Par exemple, le Nissl a été utilisé afin de révéler la cytoarchitecture des régions cérébrales, alors que d'autres coupes ont été traitées au Calbindin, permettant de mettre en évidence le calcium majoritairement stocké dans les ganglions de la base. Dans notre cas, nous avons donc deux coupes successives traitées avec deux agents différents, pour lesquels nous considérerons une similitude anatomique. D'autres agents seront utilisés, c'est pourquoi nous avons 10 coupes d'écart pour un agent identique. Même avec ce saut, l'écart inter-coupes pour le même agent reste faible, puisqu'il représente $700 \mu\text{m}$. Vis-à-vis de la résolution d'une image IRM, l'écart inter-coupes est deux fois inférieur à l'épaisseur standard (1.5 mm). A l'heure actuelle, seuls trois des quatre blocs ont été totalement traités. Cependant, cela est suffisant pour effectuer les reconstructions, car les noyaux subthalamiques, c'est-à-dire les zones d'intérêt, sont présentes sur le troisième bloc.

10.3.2 Reconstruction du bloc de cryosections

Sur la figure 10.2, nous présentons un panel de quelques photographies de cryosections, acquises directement sur le cryotome, avant donc tout traitement histo-chimique. Il est très difficile d'acquérir des images macroscopiques de très haute qualité dans un laboratoire et de manière interactive avec la découpe rapide du bloc. Nous pouvons remarquer que plusieurs problèmes apparaissent sur ces images. Afin d'avoir une bonne découpe des tissus, ceux-ci doivent toujours être à une température constante très basse, ce qui nécessite un travail minuté et minutieux, il faut donc prendre la photographie sans interférer avec le protocole de découpe. Malgré de nombreuses précautions, des problèmes d'éclairage peuvent apparaître, la distance focale peut varier quelque peu, ainsi que des artefacts dus à la congélation du bloc qui peuvent jouer sur la texture des images. Mais gardons à l'esprit que ces images sont utilisées comme modalité intermédiaire et n'apparaissent pas dans l'atlas final. D'autre part, malgré ces divers problèmes, la qualité des images reste très suffisante pour effectuer le recalage cryosection/histologie.

Afin de reconstruire le bloc tridimensionnel, deux problèmes majeurs sont à résoudre. Tout d'abord, nous devons réaligner les images par rapport au cryotome. En effet, le bloc étant physiquement fixé au cryotome, on retrouve la cohérence spatiale des cryosections en alignant le cryotome, visible sur les images de cryosections (voir la figure 10.2). Pour cela nous utilisons les six marqueurs visibles sur le cryotome, ainsi que les bords de celui-ci. Nous utilisons l'algorithme *Aladin* avec un masque sur les intensités représentant les tissus et la glace. Nous calculons une transformation affine, en utilisant la version pyramidale avec le coefficient de corrélation local. Cela nous permet, dans un premier temps, de remettre l'ensemble des images dans la géométrie du cryotome. Dans un second temps, nous devons maintenant réaligner l'ensemble des images. En effet, comme le bloc

a été divisé en quatre parties, les coupes d'un même sous-bloc sont alignées entre elles, mais nous devons aligner les trois sous-blocs entre eux. Ce problème est difficile car les coupes de fin de blocs sont très abîmées, comme nous pouvons le constater sur la figure 10.3. D'ailleurs les images de fin de blocs sont tellement abîmées qu'elles ne sont pas utilisées par l'anatomopathologiste. De plus, afin d'avoir une surface plane de découpe, nous devons enlever les impuretés présentes en début de chaque bloc (gel et irrégularité diverses). De ce fait, nous aurons au final une perte d'informations entre chacun des blocs, qui rend très difficile leur mise en correspondance. Nous avons donc fait appel à Jérôme Yelnik qui a traité les données, afin d'aligner manuellement les deux paires d'images (nous avons traité trois sous-blocs sur quatre).

Une fois l'alignement des amers et l'alignement manuel des sous-blocs réalisés, nous obtenons le bloc de cryosections présenté en bas de la figure 10.4. Nous obtenons un très bon recalage des sections, mais comme nous pouvons le constater, nous avons un fort biais d'intensité entre les différentes sections. Afin d'obtenir un bloc de cryosections le plus satisfaisant possible, nous devons corriger le biais d'intensité. Comme celui-ci provient principalement de différences d'éclairage entre les coupes, nous avons recherché une transformation affine entre les intensités de chacune des images. Pour cela, nous avons choisi visuellement une coupe de référence et nous avons mis en œuvre un processus itératif de correction. Afin d'être robuste aux différents artefacts, nous avons utilisé une approche de correction très proche de notre méthode de recalage. Cette méthode utilise la connaissance *a priori* de recalage. En effet, nous avons considéré des sous-parties de l'image d'une taille de 16×16 et pour chacun de ces blocs, nous avons calculé les coefficients de la régression linéaire avec le bloc à la même position géométrique dans l'image suivante (coefficient multiplicatif et biais additif). De cette manière, nous obtenons une ensemble de couples de coefficients, desquels nous pouvons estimer de manière robuste deux coefficients globaux. En pratique, nous avons utilisé la médiane, certes moins efficace que la moyenne mais bien plus robuste. On applique alors les coefficients de correction à la coupe, qui nous sert alors de nouvelle référence afin de corriger la suivante. Le problème majeur de ce genre d'approche est la propagation d'erreurs. Afin d'être le plus robuste possible, comme nous pouvons le constater sur la figure 10.5, nous avons effectué notre correction d'intensité sur les sous-images du cryotome, centrées sur les tissus. Nous sommes assez satisfaits de la correction, même si celle-ci est encore nettement améliorable. Notons que ce problème de correction, dont nous avons déjà rapidement fait état dans le chapitre 9, est un problème inhérent aux coupes histologiques et un sujet de recherche difficile.

10.3.3 Alignement des coupes histologiques et des cryosections

Une fois les cryosections alignées, nous considérons celles-ci comme une vérité anatomique pour les coupes histologiques. En effet, mis à part les artefacts dus à la congélation, les cryosections sont, à une transformation globale près, très proches de la géométrie des images IRM. De ce fait, nous alignons maintenant chaque coupe histologique avec sa cryosection correspondante. De cette manière, nous obtiendrons au final un bloc histologique implicitement aligné. Nous avons à notre disposition deux séries de coupes histologiques traitées au Nissl et au Calbindin. Nous n'avons pour

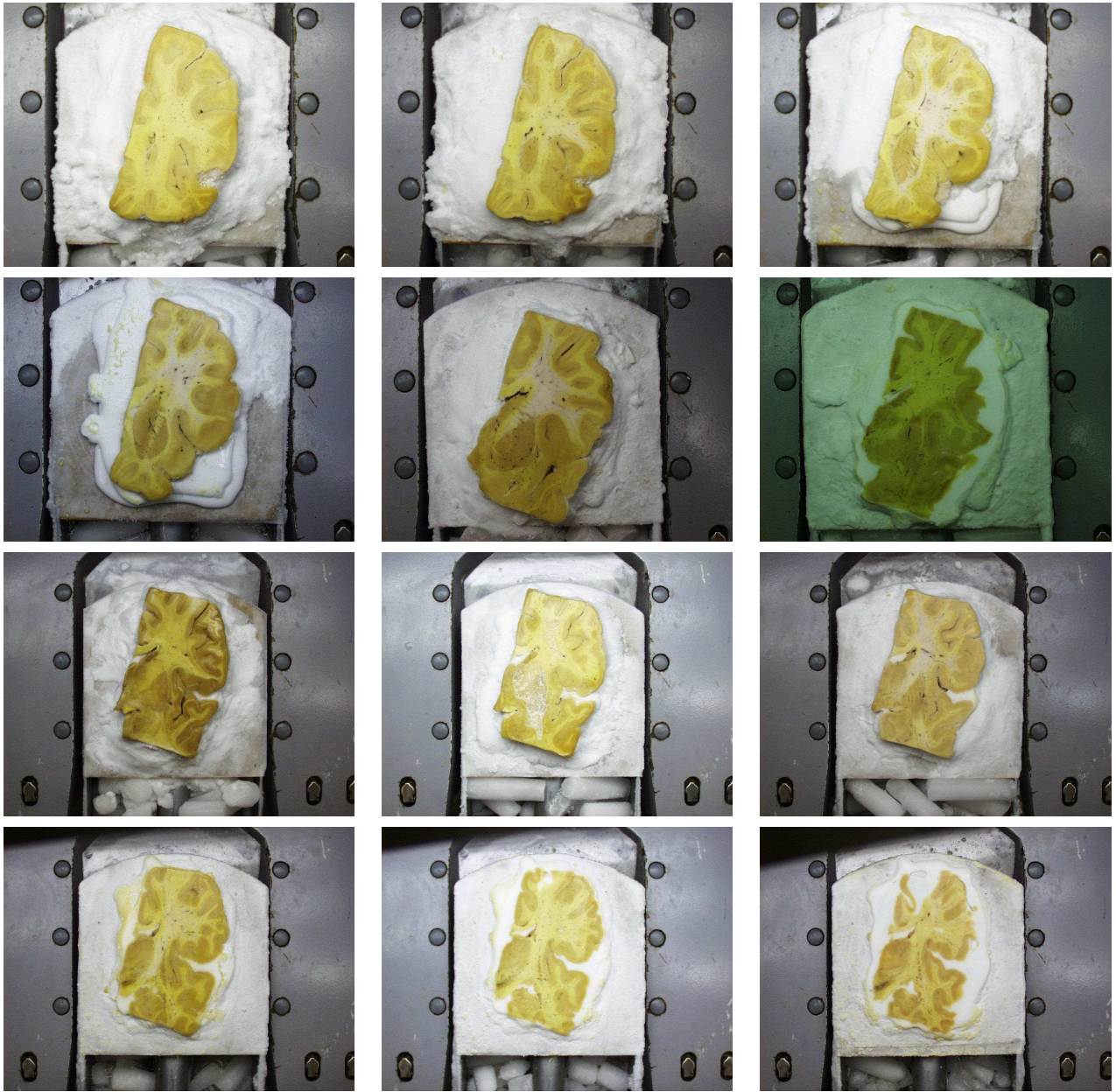


FIG. 10.2 – Photographies du bloc histologique sur le cryotome à différents stades de découpe. Ces images représentent une réalité anatomique de la coupe histologique correspondante, traitée ultérieurement. Plusieurs artefacts apparaissent sur ces images, notamment dues aux variations de l'éclairage, à la congélation, ou au processus de découpe. Notons aussi la variabilité de la distance focale.

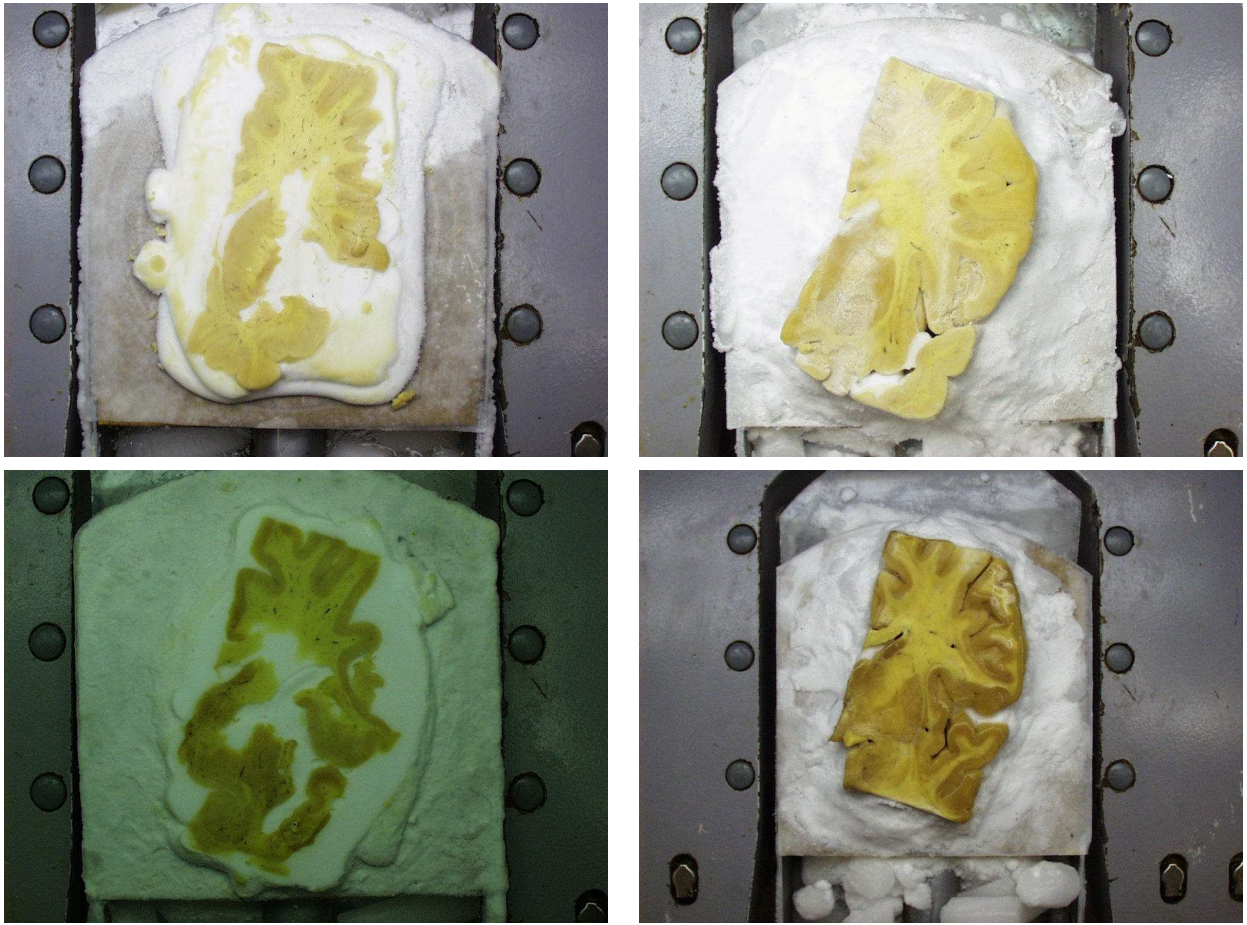


FIG. 10.3 – *En haut à gauche: image finale du premier bloc; en haut à droite: image initiale du deuxième bloc; en bas à gauche: image finale du deuxième bloc; en bas à droite: image initiale du troisième bloc. Nous imaginons aisément la difficulté de mise en correspondance des paires d'images, nécessitant alors l'œil aguerrri d'un expert. Les images sont présentées avant le calcul de la transformation affine, comme on peut le remarquer grâce à la position des différents marqueurs.*

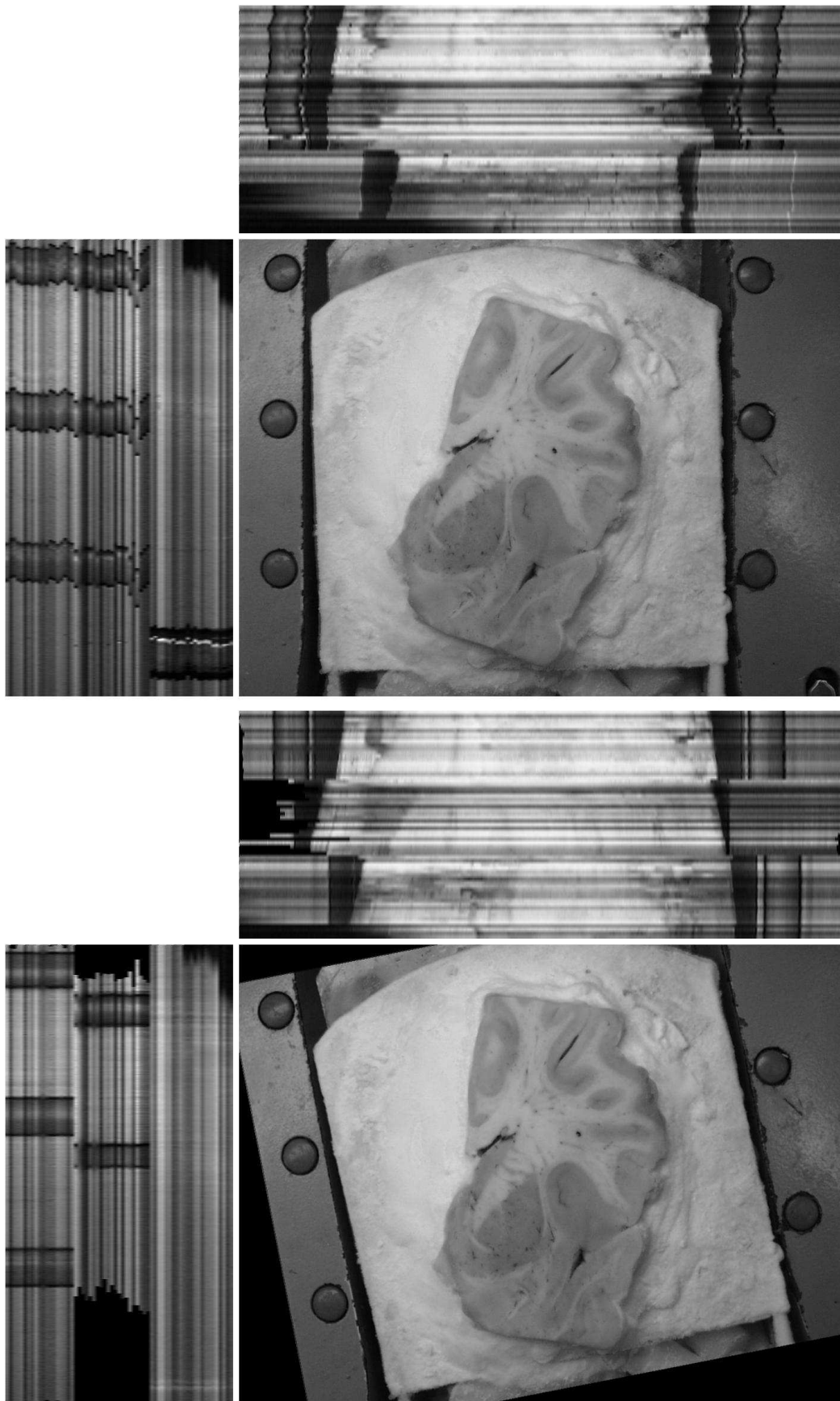


FIG. 10.4 – *En haut : empilement des cryosections avant recalage des marqueurs ; en bas : empilement final par recalage affine automatique en utilisant les marqueurs, que nous avons composé avec le recalage rigide manuel de Jérôme Yelnik afin de mettre en correspondance les trois blocs.*

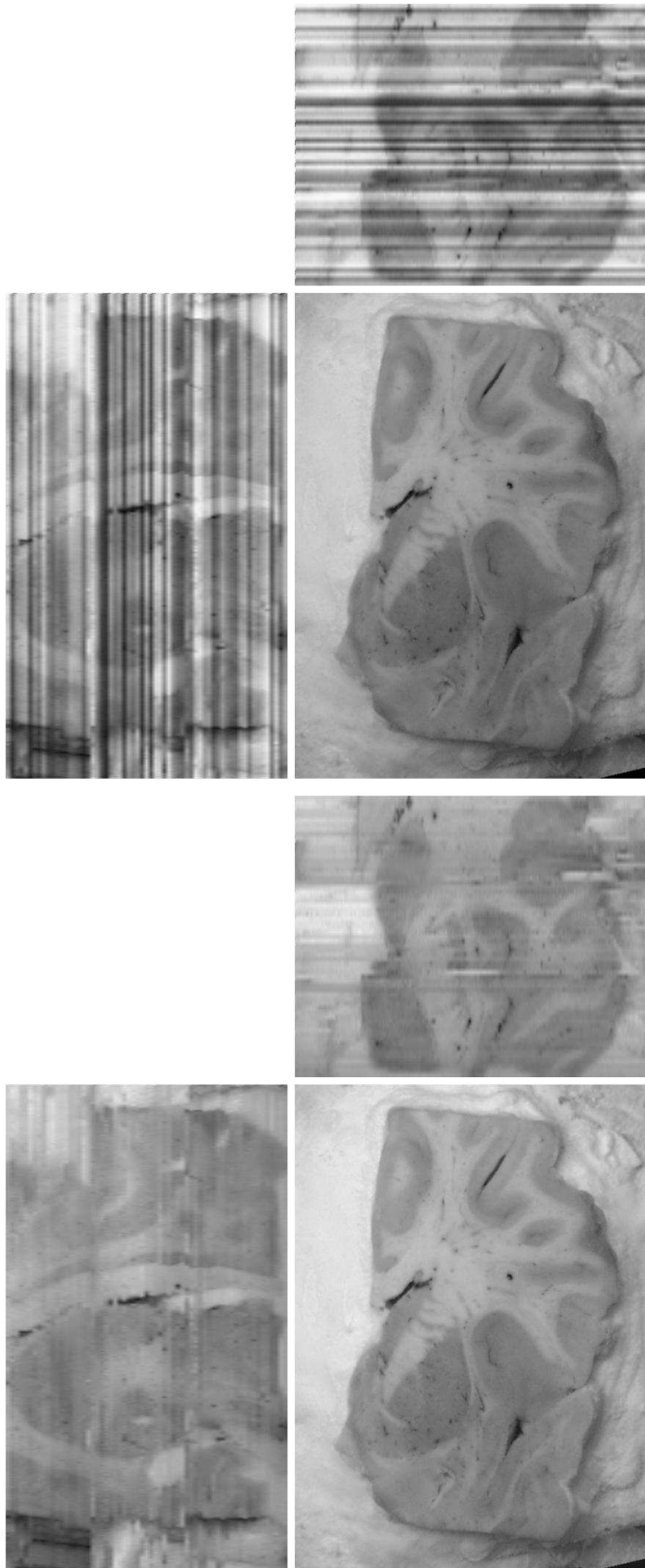


FIG. 10.5 – *En haut: empilement aligné des cryosections; en bas: empilement aligné des cryosections avec correction d'intensité.*

l'instant traité que les coupes Nissl. Le choix du premier agent à traiter provient de la ressemblance plus importante des coupes Nissl avec l'image IRM pondérée en T1 que pour les coupes Calbindin. Sur l'image 10.6, nous présentons quatre coupes histologiques traitées au Nissl.

De plus, afin de calculer encore plus précisément les transformations 2D entre chaque coupe histologique et chaque cryosection, nous avons utilisé ce premier recalage global entre ces couples d'images comme initialisation, afin d'estimer une transformation affine plus précise en nous attachant à la zone d'intérêt, c'est-à-dire les ganglions de la base. Nous composons les différentes transformations afin de n'effectuer qu'un seul rééchantillonnage des coupes histologiques. Sur la figure 10.7 nous avons représenté l'empilement final de coupes histologiques, après les deux recalages affines successifs de chacune d'entre elles avec sa cryosection correspondante. Nous avons enlevé le fond sur les coupes histologiques afin d'estimer le recalage le plus précis possible entre les images. En effet, même si *Aladin* fonctionne sans enlever le fond des images, nous avons préféré effectuer ce prétraitement, qui n'a pas besoin d'être parfait, afin de nous approcher le plus possible de la transformation réelle entre les images. Nous savons pertinemment que la transformation est plus complexe qu'une transformation affine, mais un recalage non-rigide nous a semblé très délicat. Sur la figure 10.8, nous présentons la zone des ganglions de la base. Nous pouvons apprécier l'amélioration du recalage en deux étapes par la cohérence spatiale de la capsule interne. Remarquons d'autre part qu'il y a un écart entre chacun des blocs histologiques du fait des tissus perdus lors du passage d'un bloc à l'autre (voir la section 10.3.1).

10.3.4 Recalage T1/T2 des images IRM de l'atlas

Dans les 48 heures après le décès, deux acquisitions IRM pondérées en T1 et en T2 ont été réalisées (voir la figure 10.9). Ces images ont été acquises avec le même protocole que celui décrit dans la section 10.2. De cette manière, nous n'aurons pas de problèmes de différence de résolution lors de la fusion de l'image IRM pondérée en T1 de l'atlas avec l'acquisition IRM d'un patient. Les deux acquisitions présentées ont donc une taille de $256 \times 256 \times 120$ avec une résolution de $0.9375 \times 0.9375 \times 1.3 \text{ mm}^3$ pour l'image IRM axiale pondérée en T1, et une taille de $256 \times 256 \times 39$ avec une résolution de $1.0937 \times 1.0937 \times 1.0 \text{ mm}^3$ pour l'image IRM coronale pondérée en T2.

Afin de prendre en compte les distorsions globales dues aux forts gradients utilisés pour cette pondération T2, nous avons recherché une transformation affine après initialisation par un recalage rigide. Ces résultats ont été considérés comme très satisfaisants par le neuroradiologue. Nous présentons le recalage sur la figure 10.10, en nous intéressant plus particulièrement à la zone des noyaux subthalamiques.

10.3.5 Fusion du bloc de cryosections avec les images IRM de l'atlas

Comme pour le projet Mapawamo, nous avons utilisé *Aladin* afin de rechercher la transformation affine qui met en correspondance le bloc reconstruit des cryosections avec les images IRM. Nous avons choisi de fusionner le bloc avec l'image IRM pondérée en T1 et d'utiliser la transformation calculée entre T1 et T2 afin de fusionner le bloc des cryosections avec l'image IRM pondérée en T2.

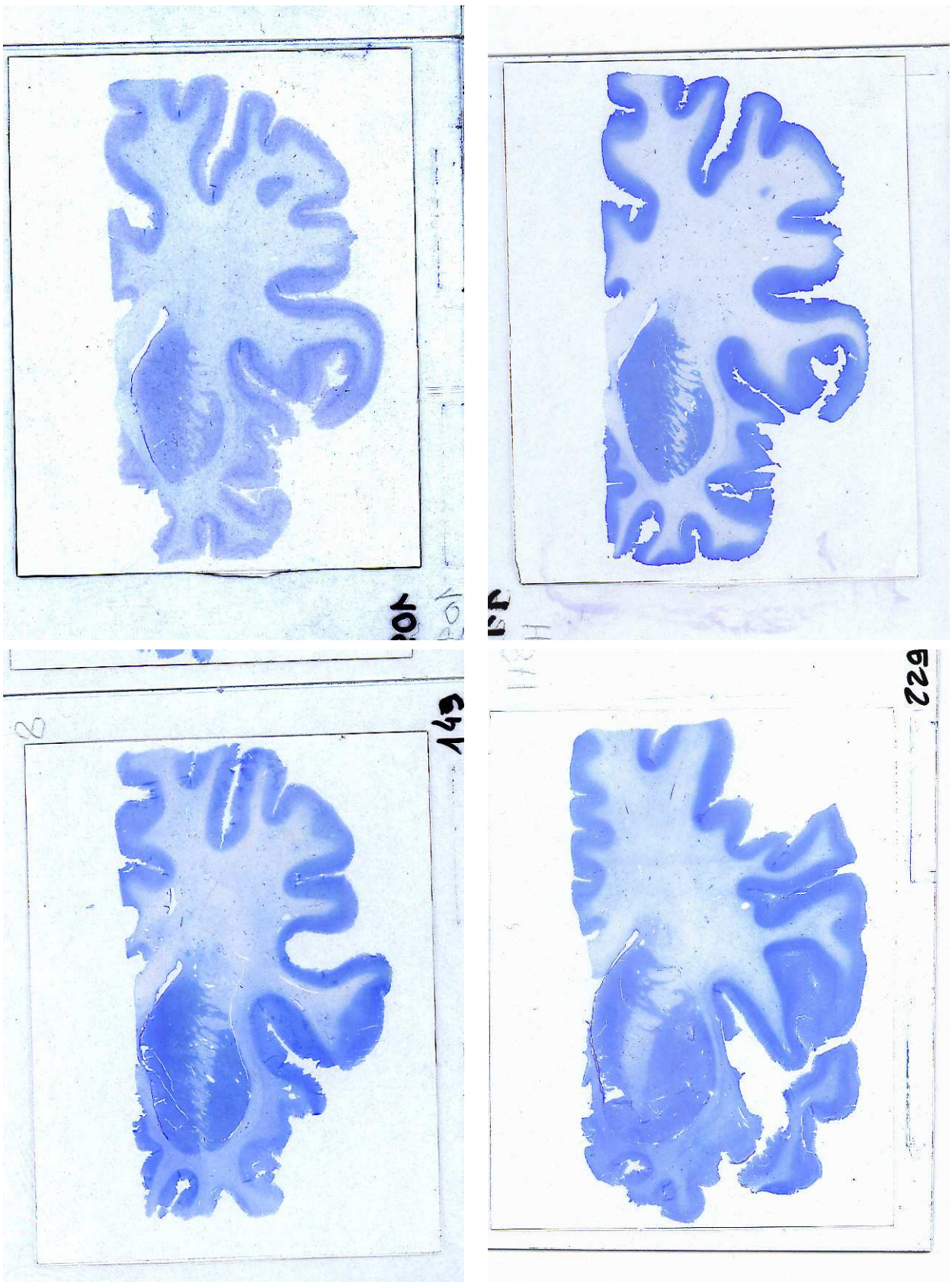


FIG. 10.6 – Quatre coupes histologiques de la zone anatomique des ganglions de la bases traitées au Nissl.

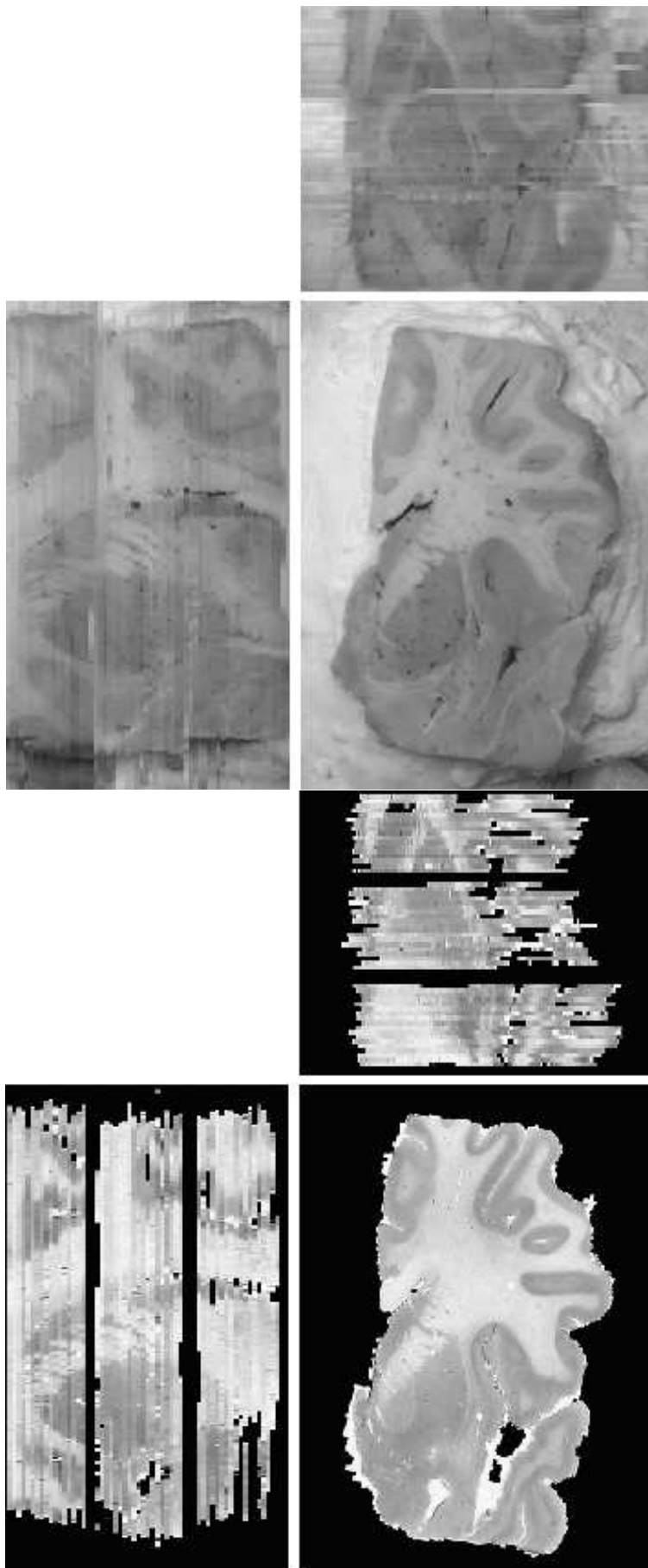


FIG. 10.7 – *En haut : empilement aligné des cryosections avec correction d'intensité; en bas : empilement final des coupes histologiques traitées au Nissl.*

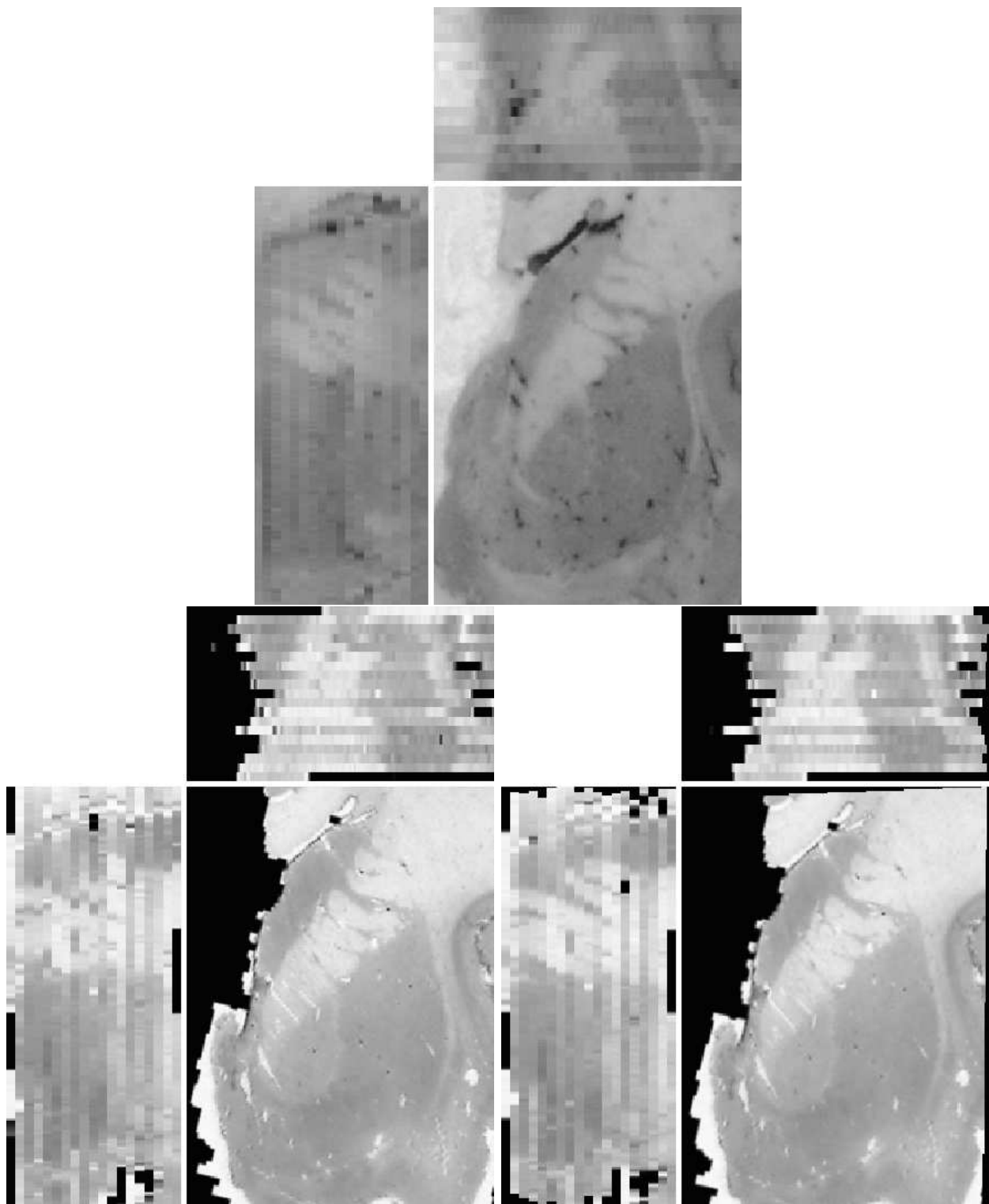


FIG. 10.8 – *En haut : empilement des cryosections autour des ganglions de la base ; en bas à gauche : recalage affine initial des coupes histologiques ; en bas à droite : recalage affine final des coupes histologiques. On peut apprécier l'amélioration du recalage en deux étapes par la cohérence spatiale de la capsule interne.*

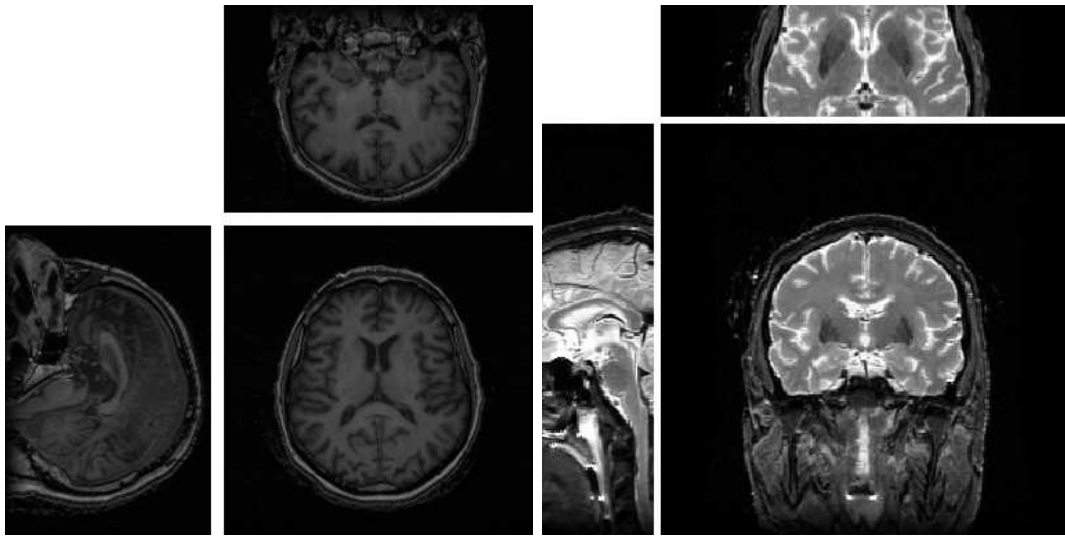


FIG. 10.9 – *A gauche : acquisition IRM axiale post mortem pondérée en T1 ; à droite : acquisition IRM coronale post mortem pondérée en T2*

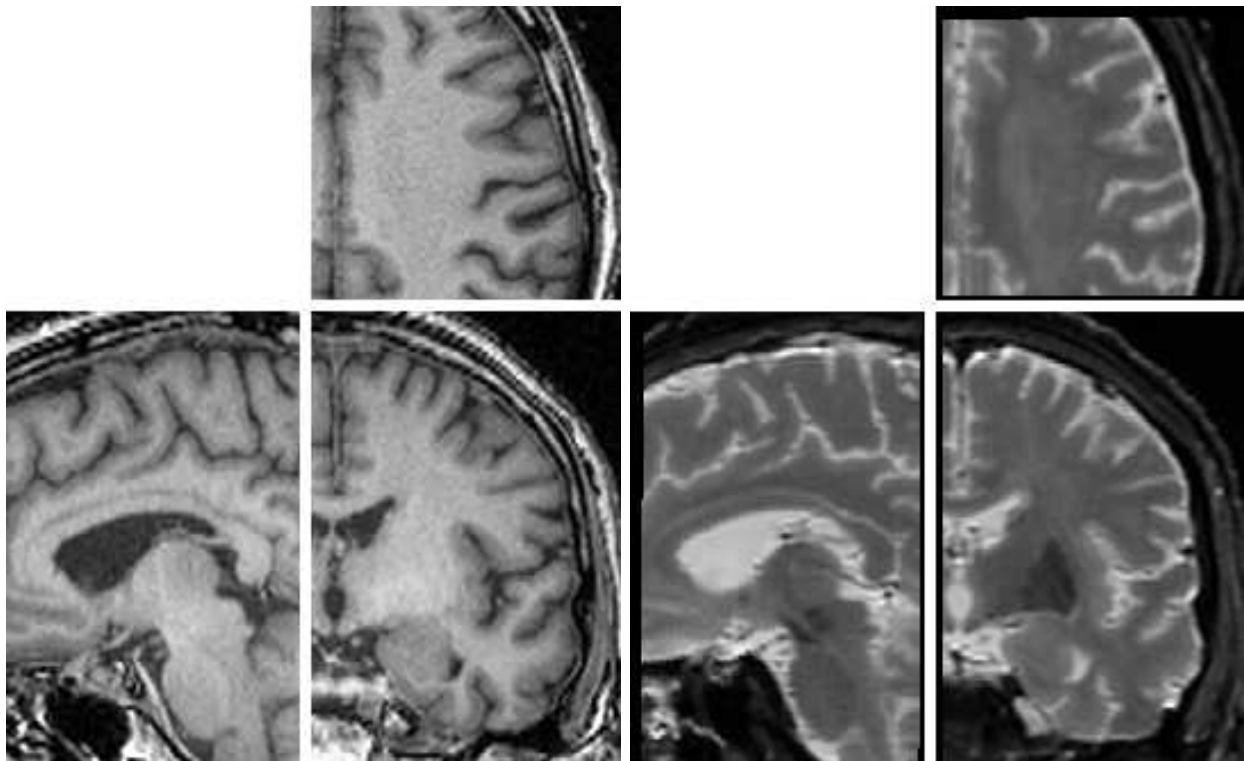


FIG. 10.10 – *A gauche : acquisition IRM axiale post mortem pondérée en T1, centrée autour des noyaux subthalamiques ; à droite : recalage de l'image IRM post mortem pondérée en T2, rééchantillonnée dans la géométrie de l'image IRM pondérée en T1. On distingue nettement certaines régions des ganglions de la base, comme par exemple le putamen ainsi que le globus pallidus, alors qu'elles sont pratiquement invisibles en pondération T1.*

Nous présentons deux vues de la fusion du bloc de cryosections avec les deux pondérations de l'image IRM. Les figures 10.11 et 10.12 présentent respectivement la fusion avec l'image IRM pondérée en T1 et la fusion avec l'image IRM pondérée en T2. De même, les figures 10.13 et 10.14 présentent une autre vue tridimensionnelle du recalage du bloc de cryosections avec respectivement les deux pondérations T1 et T2 de l'image IRM.

10.4 Une première version de l'atlas

La dernière étape de la création de l'atlas, et certainement la plus importante du point de vue de l'utilisation finale, est la segmentation des différentes structures des ganglions de la base sur l'ensemble des coupes histologiques. Cette tâche a été réalisée par une équipe de pathologistes dirigée par Jérôme Yelnik, de l'unité 289 de l'INSERM. Par l'intermédiaire d'une table traçante, ils ont pu directement tracer les contours sur les coupes histologiques (voir la figure 10.15). Pour notre fusion, nous pouvons reporter ces contours sur l'ensemble de nos images puisque ceux-ci sont stockés en vectoriel grâce à la table traçante.

Afin de préserver la qualité de la résolution des coupes histologiques, nous avons préféré présenter la fusion avec les transformations inverses, c'est-à-dire qu'une fois notre bloc histologique fusionné sur le bloc des cryosections, nous avons appliqué la transformation inverse, calculée lors de la fusion des cryosections sur l'image IRM, aux acquisitions IRM pondérées en T1 et en T2.

Sur les figures 10.16, 10.17 et 10.18, nous présentons trois vues de l'atlas. Sur chaque figure, la première ligne est l'alignement des coupes histologiques sur lesquelles sont reportés les contours tracés par l'équipe de pathologistes. Ces contours ont simplement subi la transformation affine mettant en correspondance les coupes histologiques avec le bloc de cryosections. La deuxième ligne représente le bloc de cryosections corrigé en intensité. La qualité de la superposition des contours sur les cryosections nous permet de valider l'alignement avec les coupes histologiques. La troisième ligne représente l'image IRM pondérée en T1, recalée avec les coupes histologiques par le biais du bloc de cryosections. Il est difficile d'apprécier la qualité du résultat car les différents contours représentent majoritairement des structures peu visibles sur l'image IRM pondérée en T1. La quatrième ligne représente l'image IRM pondérée en T2, recalée avec les coupes histologiques par le biais de l'image IRM pondérée en T1.

On peut remarquer sur la figure 10.16 la très bonne position des contours du claustrum, du putamen, ainsi que du noyau caudé.

Sur la figure 10.17, les positions de la commissure antérieure, du putamen, ainsi que du globus pallidus sont très satisfaisantes. Sur cette même figure, on peut aussi remarquer la qualité du positionnement du contour du claustrum. L'acquisition IRM pondérée en T2 est très informative pour permettre d'apprécier la qualité de l'atlas.

En effet, sur la figure 10.18 par exemple, la substance noire et le noyau subthalamique sont bien contournés, alors que ce sont des zones anatomiques très petites et totalement invisibles sur l'image IRM pondérée en T1. Cependant, sur cette même figure, le thalamus n'est visiblement pas assez

médian, ce qui indique localement une erreur de recalage.

10.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les différents résultats que nous avons obtenu dans le cadre du projet SIERA. Nous avons actuellement réussi à réaliser une première version d'un atlas des ganglions de la base, et cela grâce à une étroite collaboration entre les médecins et les informaticiens. Malgré les différents problèmes encore à résoudre afin d'améliorer la qualité de l'atlas, le résultat est visuellement assez satisfaisant et très motivant. Une fois que l'atlas nous semblera satisfaisant, nous devons réfléchir au moyen de le fusionner avec l'image IRM préopératoire pondérée en T1 d'un patient déjà opéré. De cette manière, nous pourrions comparer la localisation de la cible de l'électrode donnée par l'atlas, par rapport à la position finale de celle-ci, visible sur une image post-opératoire du même patient. Pour cela, nous devons utiliser un recalage non-rigide entre l'atlas et l'image IRM du patient. Beaucoup de travail reste donc à réaliser, mais les outils informatiques commencent réellement à faciliter la tâche des médecins.

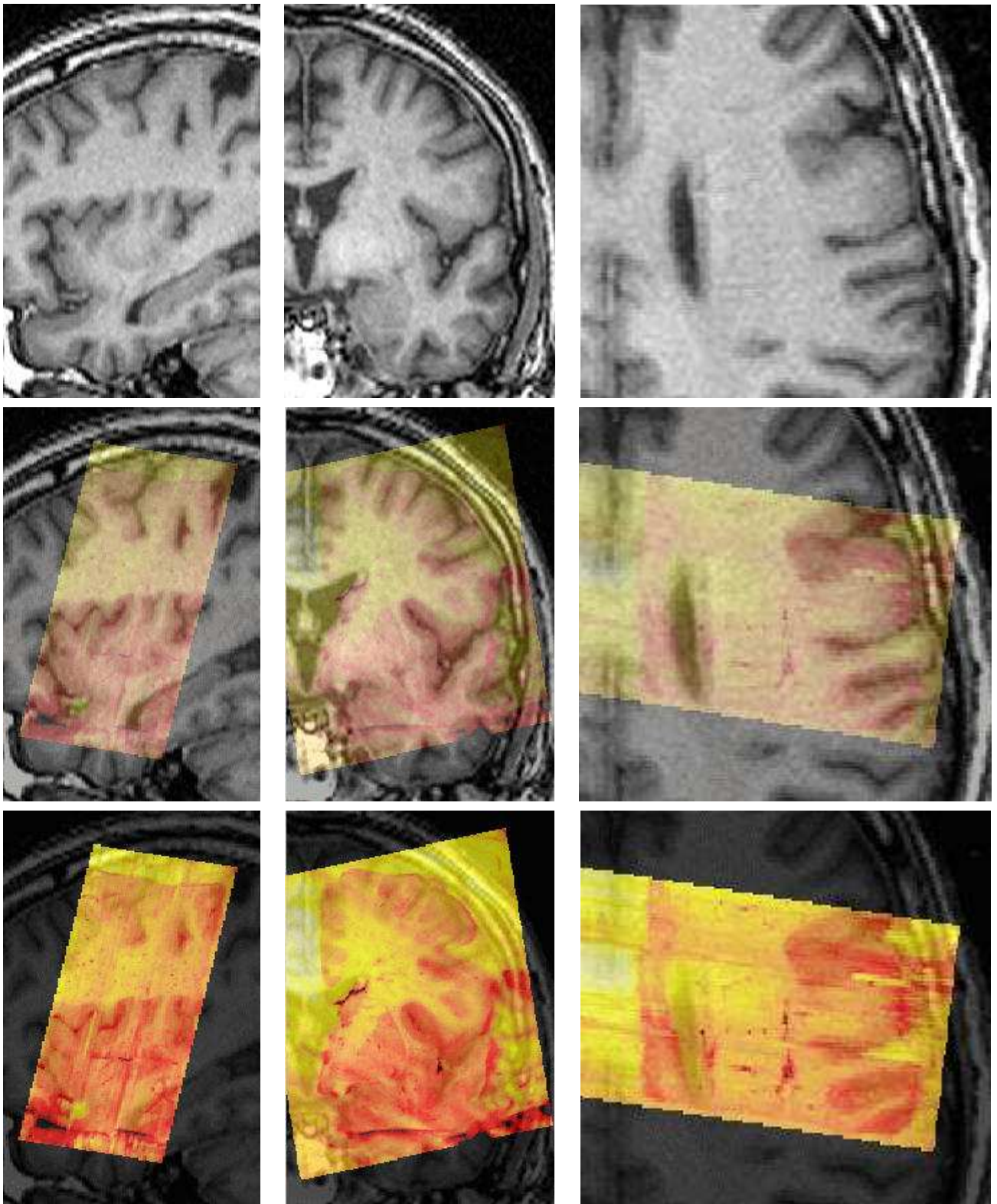


FIG. 10.11 – Fusion du bloc de cryosection avec l'acquisitions IRM pondérée en T1. Sur la ligne du haut de chaque figure, nous représentons l'IRM seule. Sur la ligne du milieu, nous avons une opacité moyenne pour les deux images fusionnées. Sur la ligne du bas, nous voyons majoritairement le bloc de cryosections reconstruit.

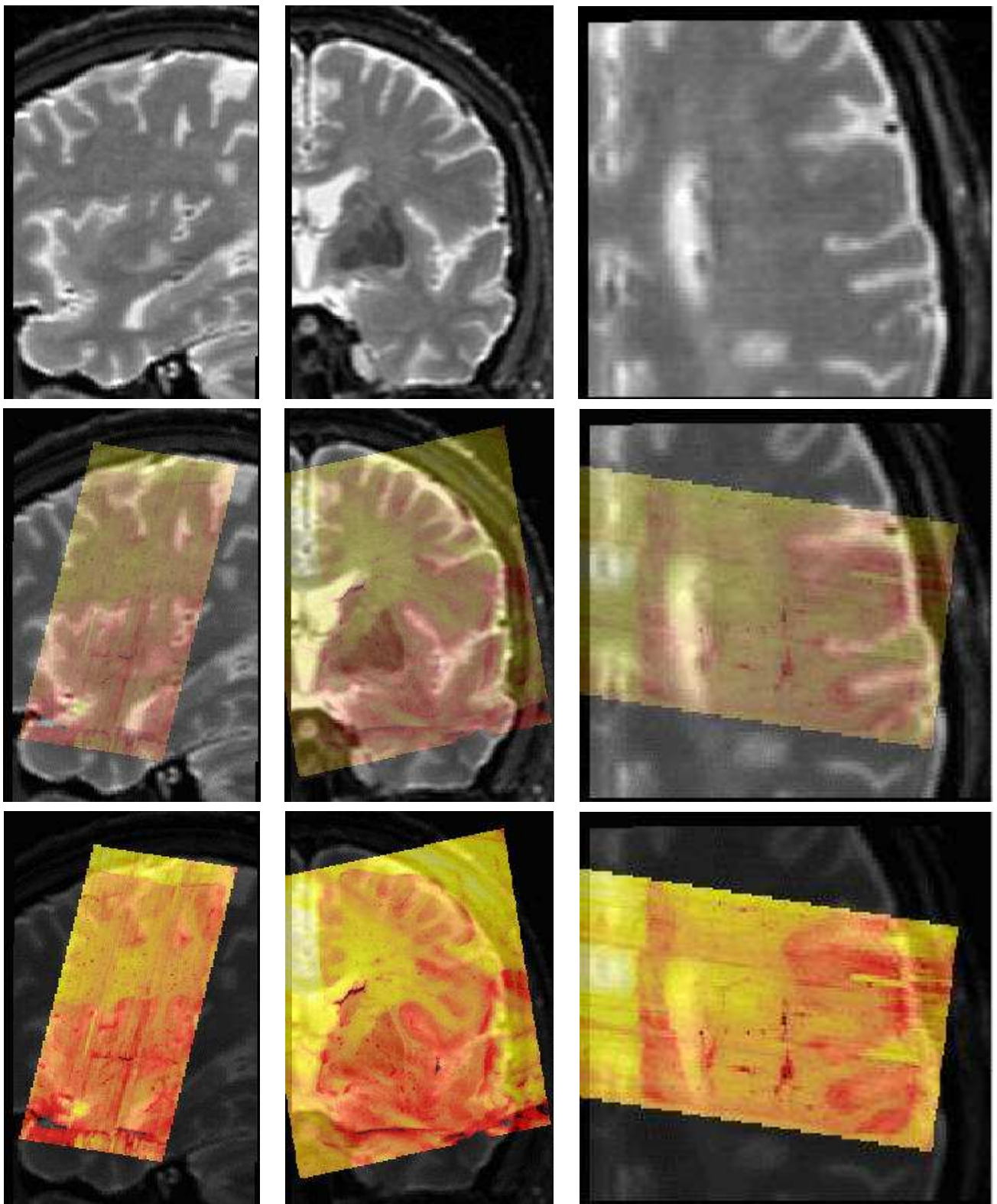


FIG. 10.12 – Fusion du bloc de cryosection avec l'acquisitions IRM pondérée en T2, même vue que la figure 10.11. Sur la ligne du haut de chaque figure, nous représentons l'IRM seule. Sur la ligne du milieu, nous avons une opacité moyenne pour les deux images fusionnées. Sur la ligne du bas, nous voyons majoritairement le bloc de cryosections reconstruit.

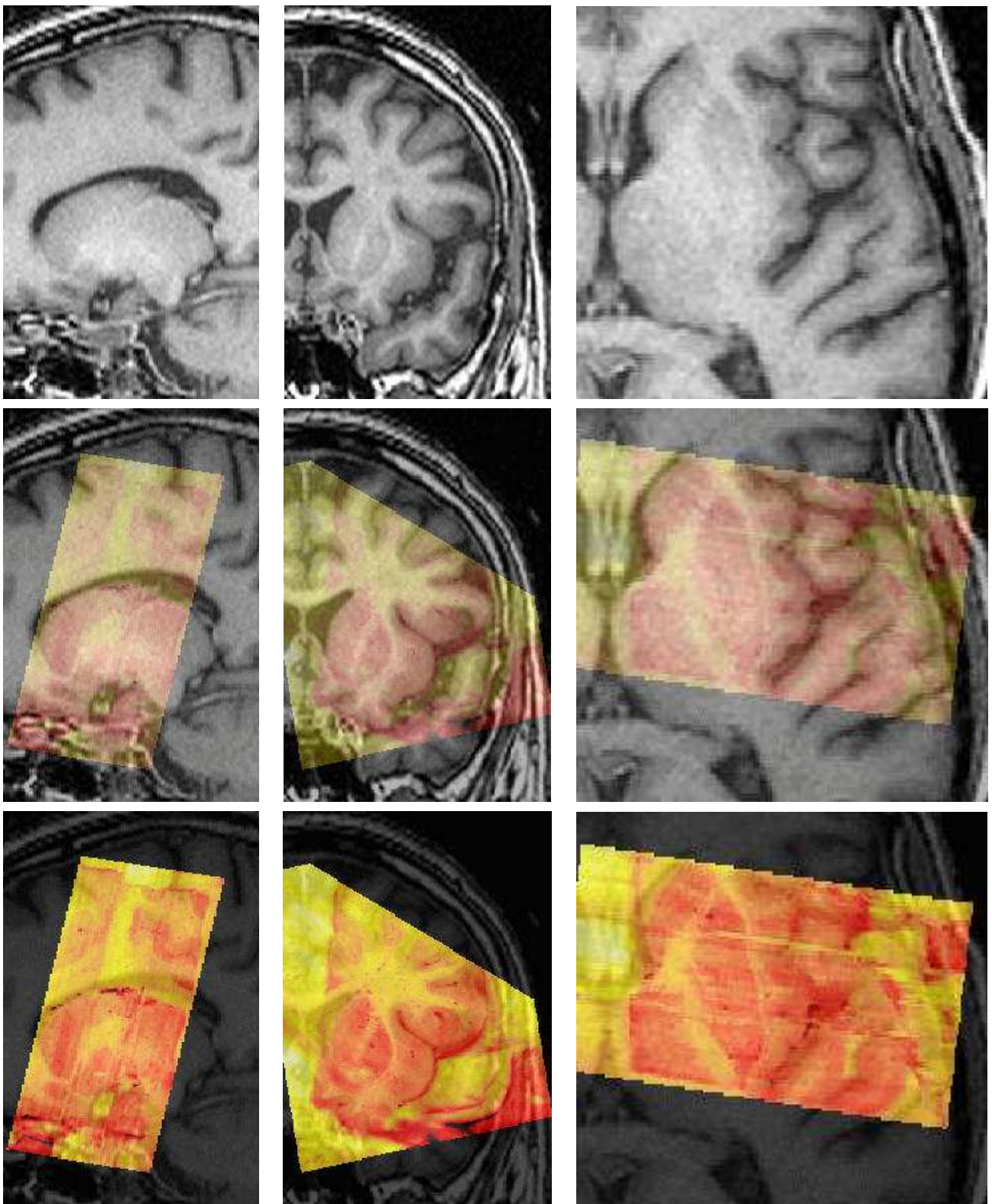


FIG. 10.13 – Fusion du bloc de cryosection avec l'acquisitions IRM pondérée en T1. Sur la ligne du haut de chaque figure, nous représentons l'IRM seule. Sur la ligne du milieu, nous avons une opacité moyenne pour les deux images fusionnées. Sur la ligne du bas, nous voyons majoritairement le bloc de cryosections reconstruit.

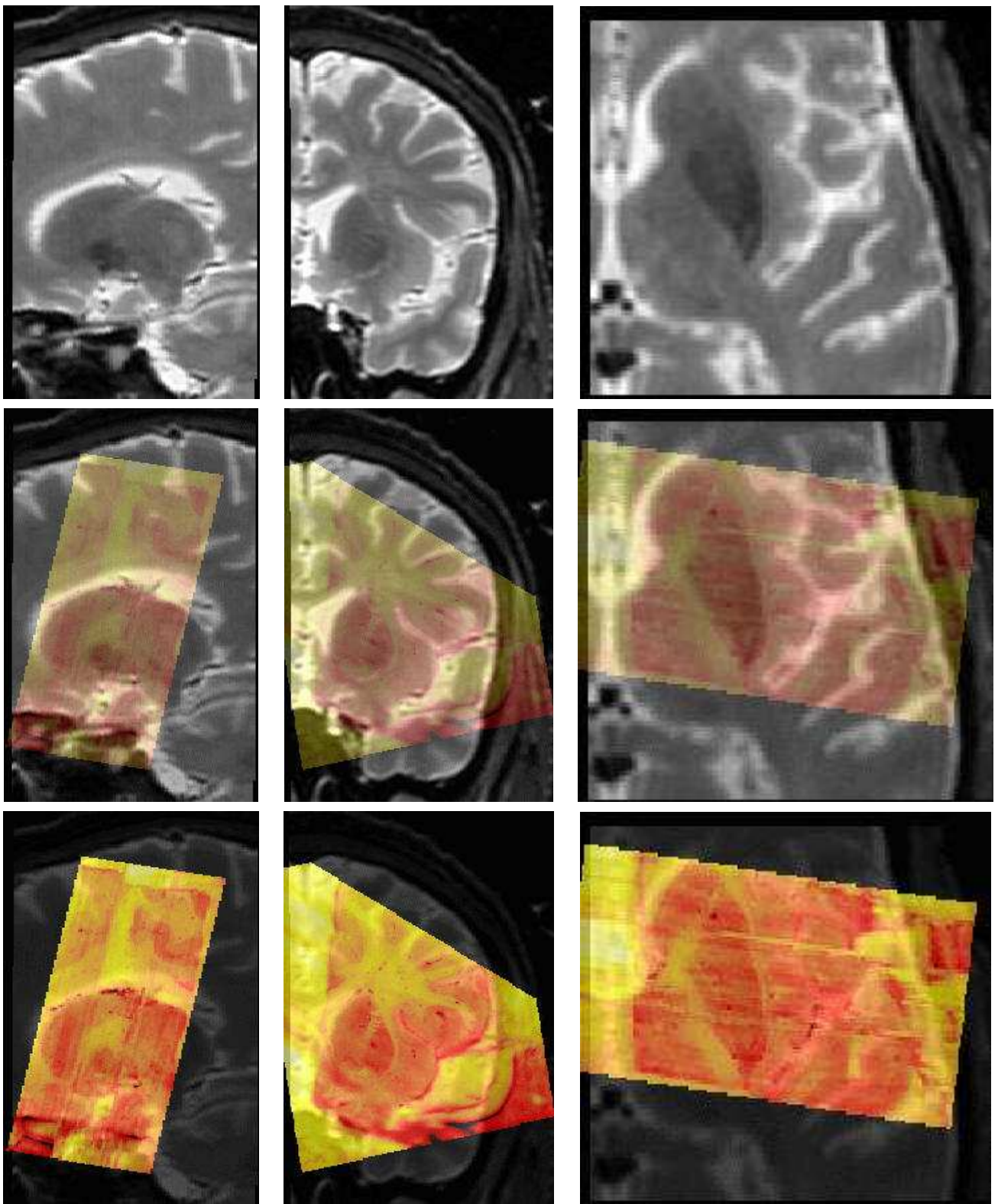


FIG. 10.14 – Fusion du bloc de cryosection avec l'acquisitions IRM pondérée en T2, même vue que la figure 10.13. Sur la ligne du haut de chaque figure, nous représentons l'IRM seule. Sur la ligne du milieu, nous avons une opacité moyenne pour les deux images fusionnées. Sur la ligne du bas, nous voyons majoritairement le bloc de cryosections reconstruit.

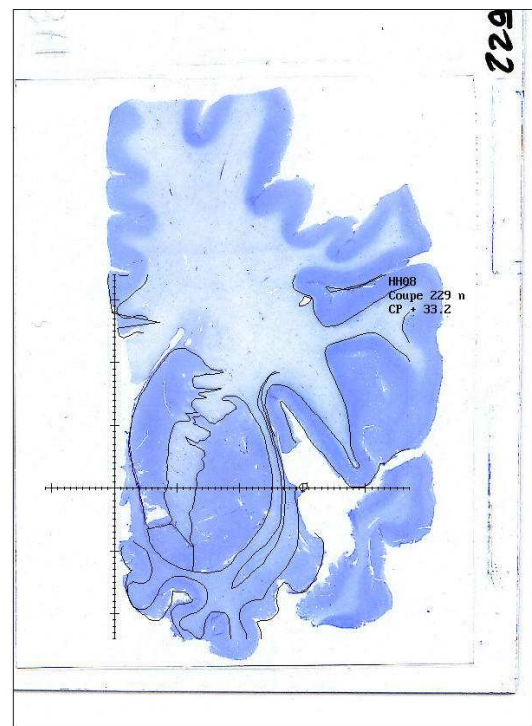
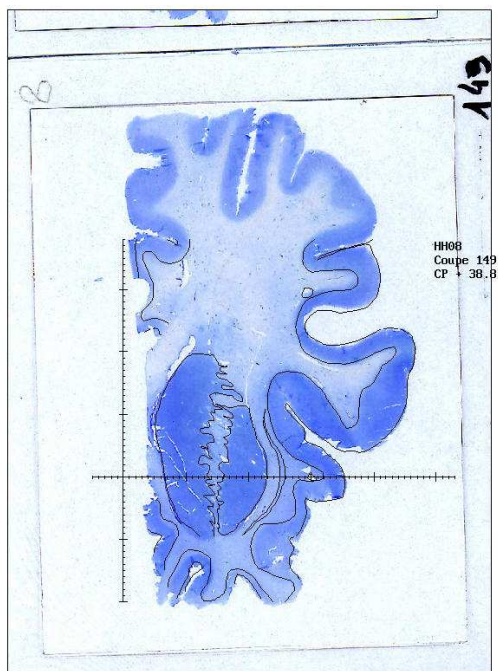
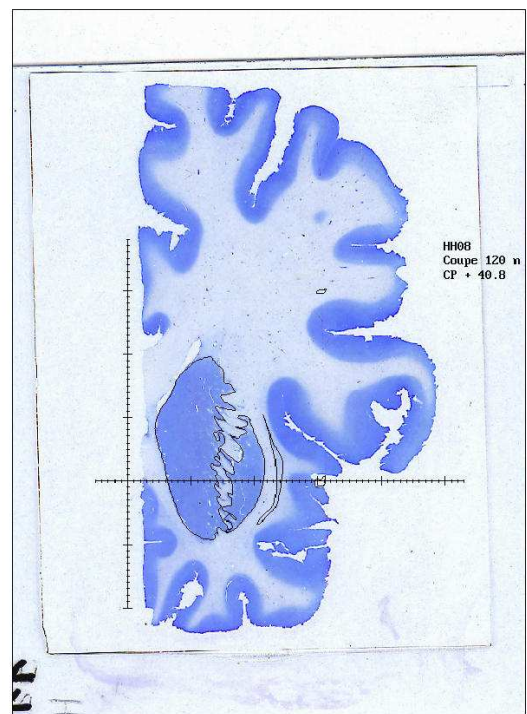
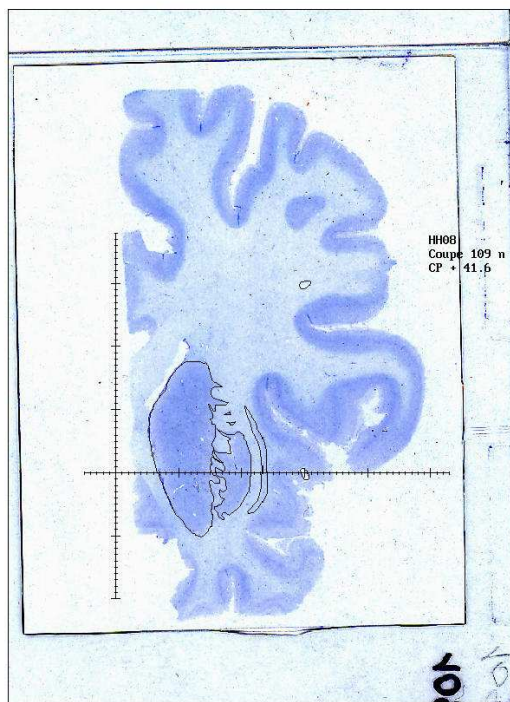


FIG. 10.15 – Les quatre coupes histologiques de la figure 10.6 avec ajout des contours.

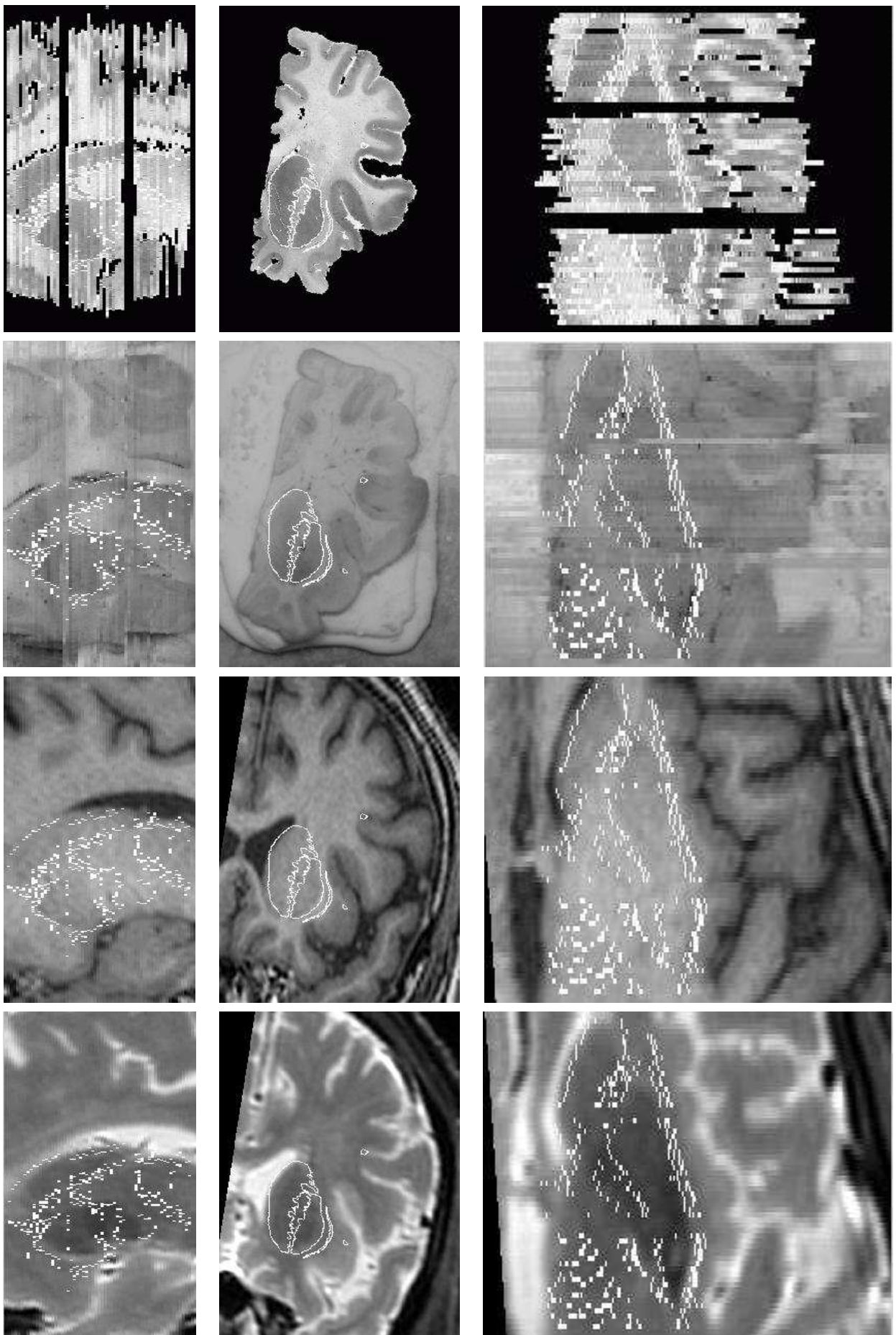


FIG. 10.16 – Première ligne : alignement des coupes histologiques ; deuxième ligne : alignement des cryosections ; troisième ligne : image IRM pondérée en T1 recalée avec les coupes histologiques ; quatrième ligne : image IRM pondérée en T2 recalée avec les coupes histologiques.

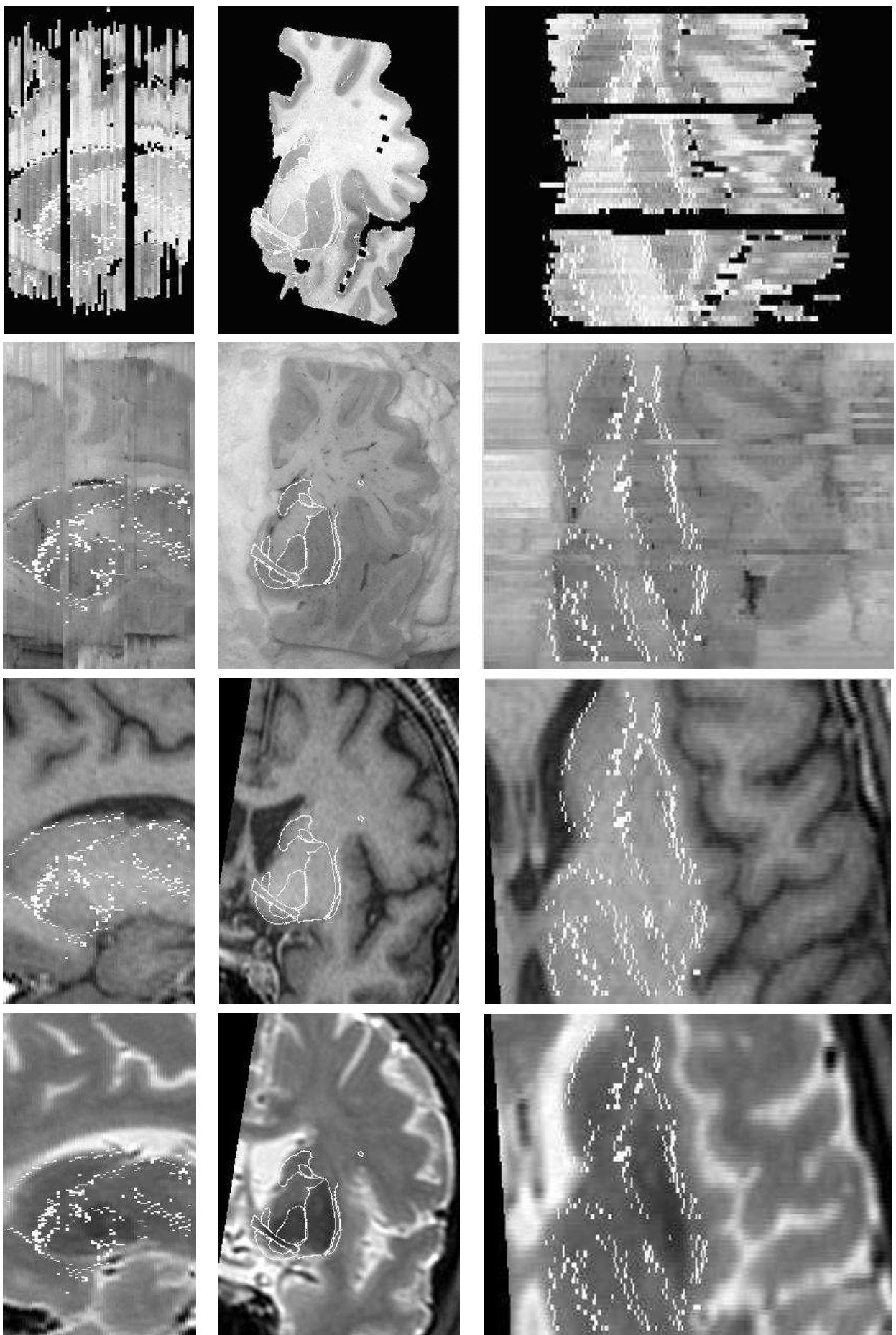


FIG. 10.17 – Première ligne : alignement des coupes histologiques ; deuxième ligne : alignement des cryosections ; troisième ligne : image IRM pondérée en T1 recalée avec les coupes histologiques ; quatrième ligne : image IRM pondérée en T2 recalée avec les coupes histologiques.

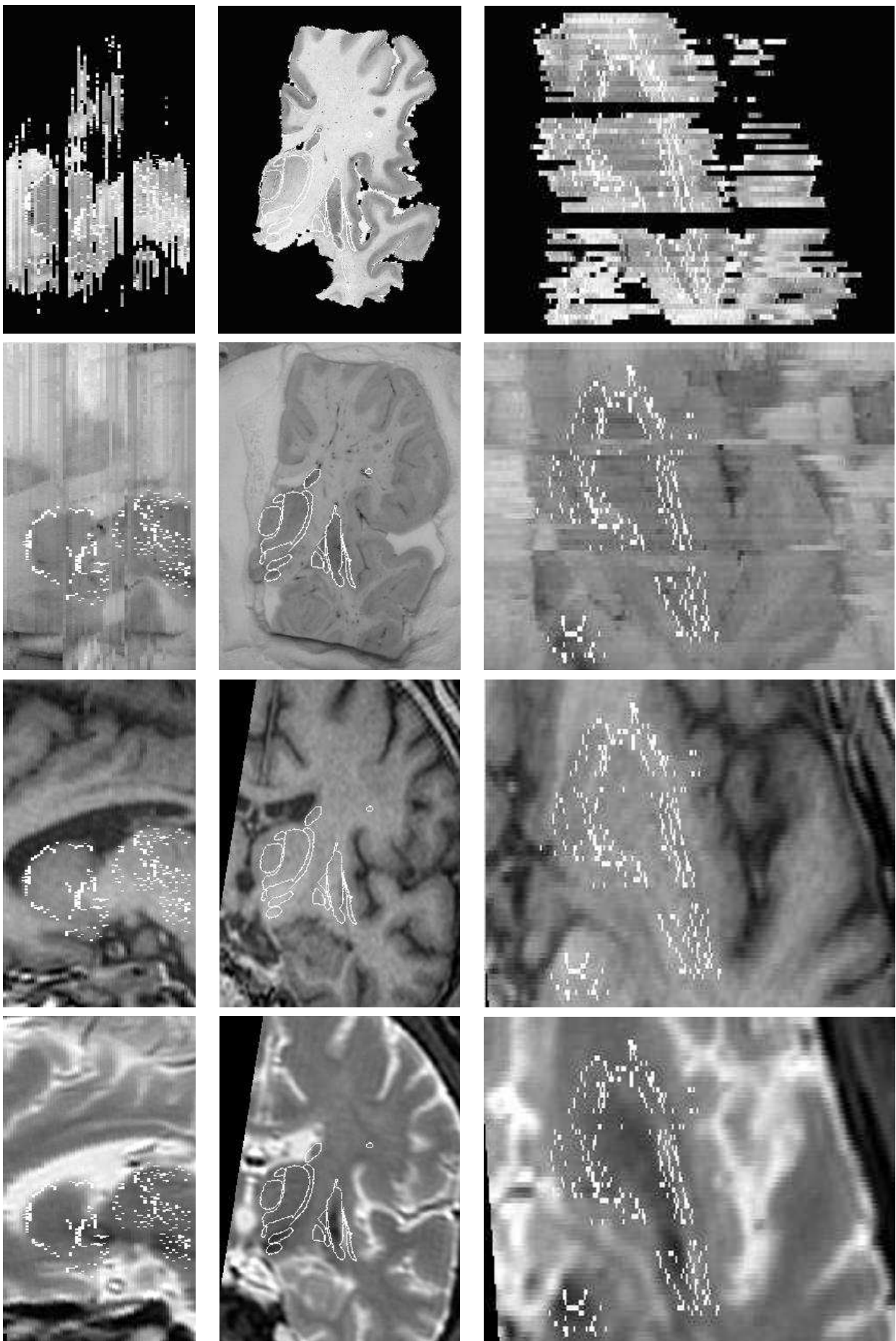


FIG. 10.18 – Première ligne : alignement des coupes histologiques ; deuxième ligne : alignement des cryosections ; troisième ligne : image IRM pondérée en T1 recalée avec les coupes histologiques ; quatrième ligne : image IRM pondérée en T2 recalée avec les coupes histologiques.

Quatrième partie

Conclusion

Chapitre 11

Conclusion

Nous présentons dans ce chapitre les conclusions et perspectives de recherche de cette thèse. Nous commençons tout d'abord par rappeler nos

principales contributions. Puis, nous développons plusieurs perspectives à la fois sur le plan méthodologique et dans le cadre des applications.

11.1 Bilan

Les travaux présentés dans ce mémoire portent principalement sur la création d'atlas histologiques ainsi que sur leur fusion avec des images IRM. Nous avons ainsi proposé un algorithme générique permettant de résoudre ces deux problèmes.

11.1.1 Bilan méthodologique

Pour cela, afin de bien analyser les difficultés d'imagerie liées à l'histologie, nous avons en premier lieu détaillé les différentes techniques d'acquisition des coupes histologiques. En réalisant un tour d'horizon des diverses solutions d'alignement des coupes histologiques, nous avons mis en évidence qu'aucune des méthodes existantes n'était réellement adaptée au problème intrinsèque de l'histologie, à savoir la mise en correspondance d'images ne reflétant pas exactement la même réalité anatomique. Par ailleurs, en analysant dans un second temps les techniques de mise en correspondance des atlas histologiques avec des images IRM, nous avons de même conclu qu'aucune des méthodes actuellement disponibles n'était réellement adaptée aux problèmes particuliers de ce type de recalage, c'est-à-dire la mise en correspondance d'images comportant de fortes occultations.

Après avoir décrit les deux principaux schémas de recalage paramétrique d'images médicales, les recalages géométrique et iconique, nous avons proposé une approche que nous pouvons qualifier d'hybride. Fondée sur le concept de primitives iconiques régionales, notre approche permet de calculer de manière robuste une transformation paramétrique entre deux coupes histologiques. Après avoir démontré la capacité de notre algorithme à réaliser l'alignement de coupes histologiques de manière automatique, nous avons étendu le concept de primitives iconiques régionales au recalage d'images volumiques, et cela afin de répondre au second problème, la mise en correspondance du bloc histologique reconstruit avec des images IRM. Nous avons dû alors résoudre un problème inhérent à notre méthode, les temps de calcul importants.

C'est pourquoi nous avons développé une extension de notre approche, mais cette fois imbriquée dans une pyramide d'images. De cette manière, nous obtenons les mêmes propriétés de robustesse, tout en diminuant considérablement les temps de calcul. Nous avons de plus démontré, que dans le cadre pyramidal, l'utilisation de la corrélation linéaire locale pour la mise en correspondance de nos primitives régionales iconiques, permet de réaliser des recalages multimodaux de très bonne qualité. Pour cela, nous avons testé notre algorithme sur la base de données Vanderbilt, dans le cadre du recalage scanner/IRM et TEP/IRM. Les résultats obtenus situent notre algorithme au niveau des meilleurs méthodes évaluées dans (West et al., 1997). Dans le cadre de cette étude, nous avons aussi prouvé qu'injecter une connaissance *a priori* sur la qualité des appariements, dans le calcul de la transformation, ajoute une robustesse supplémentaire à l'algorithme.

Afin de réduire encore les temps de calcul de notre méthode, et ainsi envisager une application de recalage en temps réel basé sur notre algorithme, nous l'avons parallélisé. Pour des applications médicales, nous avons montré qu'une grappe de PC bi-processeurs standards, reliés par un réseau ethernet, réalise un excellent compromis entre le prix de revient et la puissance de calcul de la plate-

forme. Des considérations de portabilité, de stabilité et de performances nous ont conduit à choisir les logiciels OpenMP pour programmer les machines multi-processeurs et MPI pour coordonner la transmission de données entre les machines. Les résultats obtenus ont démontré la capacité de notre approche à se rapprocher du temps réel, puisque nous sommes à même de mettre en correspondance des images volumiques hautes résolution en moins d'une minute avec seulement 2 PC bi-processeurs.

11.1.2 Bilan applicatif

Après avoir développé ces outils, nous les avons appliqués à trois projets ambitieux.

Dans le cadre d'un projet européen consacré à la maladie de Creutzfeldt-Jakob, QAMRIC, nous avons réalisé la reconstruction tridimensionnelle de coupes optiques du cerveau d'un individu décédé de la variante de cette maladie. Une fois cette étape réalisée, nous avons fusionné cette reconstruction avec une acquisition IRM *post mortem* du même individu. Ce projet, de par la faible qualité des données due aux divers problèmes d'acquisition liés à la maladie de Creutzfeldt-Jakob, a confirmé la grande robustesse de notre algorithme.

Dans le cadre d'une étude cognitive chez le singe et chez l'homme, projet européen MAPA-WAMO, nous avons réalisé des reconstructions tridimensionnelles de plusieurs centaines d'images autoradiographiques du cerveau d'un singe rhésus. Ces reconstructions ont été mises en correspondance avec une acquisition IRM *in vivo* du même singe. Ces résultats, visuellement très satisfaisants, ont démontré à la fois la robustesse, la précision, ainsi que la rapidité de notre approche. Ces résultats permettront aux cognitiens de corrélérer les activations visibles sur les images autoradiographiques avec celles visibles sur les images IRM fonctionnelles.

Finalement, dans le cadre de la maladie de Parkinson, projet SIERA, nous avons réalisé un atlas des ganglions de la base. Pour cela, nous avons effectué une reconstruction tridimensionnelle de coupes histologiques, par le biais d'une mise en correspondance avec des cryosections. Cette reconstruction a pu alors être fusionnée avec des acquisitions IRM *post mortem* du même individu. De cette manière, il est maintenant possible de visualiser les diverses structures contourées sur les coupes histologiques, sur l'ensemble des images de l'atlas.

11.1.3 Conclusion

Nous avons donc répondu à l'ensemble des objectifs que nous nous étions fixés, à savoir la mise en place d'une méthodologie afin de créer des atlas histologiques et de les fusionner avec des images IRM. Tout en répondant à nos objectifs, nous avons aussi créé un logiciel de recalage d'images médicales très générique et très rapide. Par ailleurs, pour preuve de la généralité de notre approche, nous avons étendu le principe de l'utilisation de primitives iconiques régionales au cadre de l'estimation du plan médian sagittal d'images volumiques du cerveau. Cet algorithme, développé en collaboration avec Sylvain Prima, s'est révélé être un outil très robuste, rapide et précis.

11.2 Perspectives

Si les recherches que nous avons mené ont permis de réaliser un outil très performant, tant pour la reconstruction tridimensionnelle de coupes histologiques, que pour la fusion de celle-ci avec des images IRM, un nombre important de tâches est encore à réaliser ou à améliorer.

11.2.1 Perspectives méthodologiques

Du point de vue méthodologique, nous pouvons certainement améliorer l'approche pyramidale. En effet, de récents travaux consacrés au recalage non-rigide, réalisés par Pascal Cachier, ont mis en avant l'intérêt de la convolution afin de calculer rapidement la corrélation linéaire locale (Cachier et Pennec, 2000; Cachier, 2002). Nous pensons pouvoir transposer ces travaux dans le cadre du recalage paramétrique par appariement de régions. De cette manière, nous réduirons peut-être encore les temps de calcul, pour nous rapprocher de plus en plus d'une véritable application temps réel.

Un autre axe de recherche, dont nous avons déjà brièvement fait état, concerne la correction d'intensité du bloc histologique reconstruit. Dans l'équipe Epidaure, de récents travaux très prometteurs, menés par Grégoire Malandain et Éric Bardinet, apportent déjà des résultats très encourageants. Ces travaux proposent une première ébauche théorique permettant le passage du discret au continu de l'histogramme d'intensité d'une image. De cette manière, il devient possible de comparer des histogrammes d'intensité provenant d'images différentes. Nous pouvons alors utiliser des outils mathématiques inapplicables auparavant, puisqu'inadaptés au contexte discret, afin de normaliser ces histogrammes et ainsi corriger coupe à coupe les biais d'intensités.

Un autre point très important est l'amélioration du recalage du bloc histologique reconstruit avec une image IRM. En effet, nous avons pu constater les limites de notre approche, du fait de son incapacité à corriger les distorsions locales (déchirures du tissu, ventricules colapsés). Maintenant que nous sommes à même de mettre en correspondance de manière affine les deux modalités, nous pouvons alors s'intéresser à corriger localement ces distorsions. De nombreuses approches sont imaginables, mais deux axes méthodologiques semblent se dégager du contexte particulier de l'histologie. Le premier, dont les travaux de Guest sont à l'origine, est l'utilisation d'éléments finis, afin de corriger localement les distorsions (Guest, 1994b). Cette approche, utilisée originellement dans le cadre de la correction inter-coupes, est transposable à la correction locale du bloc histologique vis-à-vis d'une image IRM. Le second axe de recherche concerne l'estimation de transformations plus complexes qu'une transformation affine, mais fortement contraintes. L'utilisation de tenseurs semble une perspective très intéressante, comme par exemple l'estimation d'une transformation polynômiale entre les deux images. De cette manière, nous améliorerons l'approche hiérarchique (rigide puis affine), en ajoutant de nouvelles étapes (rigide puis affine puis polynômiale), sans relâcher complètement les contraintes sur la transformation recherchée.

11.2.2 Perspectives applicatives

De nombreux travaux sont encore en cours, ou restent encore à réaliser, dans les trois projets sur lesquels nous avons appliqué nos algorithmes.

Pour le projet QAMRIC, l'expertise que nous avons acquis tout au long de cette thèse nous rend très confiants sur les réalisations futures. Nous sommes à l'heure actuel en attente de jeux de données complets, c'est-à-dire un jeu comportant à la fois des acquisitions IRM *in vivo* et *post mortem* ainsi que des coupes histologiques et optiques. L'utilisation de notre expertise sur un jeu de données complet amènera certainement à faire un grand pas vers la corrélation des signes pathologiques du prion entre les image IRM et l'histologie. Notons qu'une nouvelle collaboration, dont le projet EPIDAURE fait activement partie, étudie l'intérêt de la spectroscopie protonique par résonance magnétique et de l'image IRM de diffusion dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette action met donc à profit notre expertise obtenue dans le projet QAMRIC et permettra certainement d'étudier de nouvelles approches pour analyser les images de cette pathologie.

Dans le cadre du projet MAPAWAMO, nous aurons prochainement de nouveaux jeux de données comprenant notamment des acquisitions IRM *in vivo* anatomiques de haute résolution. Nous pourrions alors réaliser les même expériences que celles présentées dans ce mémoire, mais avec des données IRM de très bonnes qualités. De cette manière, corréler les activations visibles sur les images autoradiographiques avec celles visibles sur les images IRM fonctionnelles deviendra plus aisé, en utilisant ces IRM de hautes résolutions comme modalité intermédiaire. Comme pour le projet QAMRIC, l'expertise engrangée au cours de cette thèse nous permet maintenant d'imaginer de réaliser les mêmes protocoles que dans MAPAWAMO, mais pour d'autres tâches cognitives.

En ce qui concerne le projet SIERA, nous désirons maintenant réaliser une version finale de l'atlas des ganglions de la base, afin de pouvoir nous intéresser en profondeur au problème de la fusion de l'atlas avec une acquisition préopératoire d'un futur patient à implanter. De cette manière, nous aurons réalisé un outil complet pouvant aider au planning préopératoire de l'implantation d'électrodes de stimulation pour la maladie de Parkinson. De la même manière que les deux autres projets, l'expertise apportée par ce travail nous amène à imaginer de nouvelles application liées à l'utilisation de l'atlas pour l'aide au planning préopératoire, telles que dans le cadre de la dystonie, ou du syndrome de Gilles de la Tourette. De plus, dans le cadre d'études post-opératoires des patients implantés, nous pourrions corréler les résultats à la fois cliniques, psychiatriques, fonctionnels, ainsi que moteurs, de l'implantation des électrodes.

11.3 Conclusion

Comme nous l'avons décrit précédemment, nos travaux ouvrent de nombreuses perspectives de recherche, tant du point de vue méthodologique qu'applicatif. L'expertise gagnée, grâce à ces travaux de thèse, nous ont amenés à mieux comprendre et donc mieux définir pour le futur, des nouveaux protocoles d'expérimentation et d'acquisition, afin de créer les meilleurs atlas possibles. En effet, la qualité des données est un point essentiel pour la réalisation de ces atlas. Mais le point le

plus crucial est certainement la parfaite collaboration entre les médecins et les informaticiens, ainsi que la volonté de chacun à faire comprendre les problèmes à tous les partenaires du projet, tant du point de vue technique que scientifique. De cette manière, les nouvelles technologies développées peuvent alors réellement se transposer dans le domaine médical.

Annexes

Annexe A

Recalage de coupes histologiques par alignement des axes d'inertie

Pour un prérecalage par exemple, nous pouvons utiliser une méthode fondée sur l'alignement des images suivant leur centre de gravité et leurs axes d'inertie (PAT) (Alpert et al., 1990; Hibbard et Hawkins, 1988; Rusinek et al., 1993). Pour chaque coupe, nous cherchons donc la translation \vec{t} qui place le centre de gravité G au centre C de l'image, et la rotation d'angle θ qui aligne les axes d'inerties avec le repère de l'image. Pour cela, on calcule la matrice d'inertie \mathcal{I}_G définie par l'équation A.1. Nous pouvons effectuer ce calcul sur des images binaires ou non. Dans ce dernier cas, nous pouvons pondérer chaque pixel par son niveau de gris.

$$\mathcal{I}_G = \begin{pmatrix} A & -F \\ -F & B \end{pmatrix} \quad (\text{A.1})$$

avec,

$$\begin{aligned} A &= \int_s y^2 ds \\ B &= \int_s x^2 ds \\ F &= \int_s xy ds \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

Nous considérons que ds est unitaire ($ds = dx.dy = 1$ représente la taille d'un pixel). Ayant aligné nos images suivant leur centre de gravité, nous prendrons celui-ci comme origine de notre repère. Sous forme discrète, l'équation (A.2) devient :

$$\begin{aligned} A &= \sum (y_G - y)^2 \\ B &= \sum (x_G - x)^2 \\ F &= \sum |x_G - x| |y_G - y| \end{aligned}$$

Sous l'hypothèse que $|\theta|$ soit inférieur à $\frac{\pi}{2}$, les vecteurs propres associés à la matrice \mathcal{I}_G représentent les directions des axes d'inertie. Ceux-ci sont orthogonaux car \mathcal{I}_G est symétrique. Notons \vec{V}_1 et \vec{V}_2 les deux vecteurs propres normalisés (voir la figure A.1). Il existe une indétermination sur le sens des axes d'inertie, que nous pouvons lever en imposant les contraintes suivantes :

$$\begin{aligned}\vec{V}_1 \cdot \vec{i} &> 0 \\ \vec{V}_2 \cdot \vec{j} &> 0\end{aligned}$$

On recherche l'angle de rotation permettant de recaler \vec{V}_1 et \vec{V}_2 sur $G + \vec{i}$ et $G + \vec{j}$. Puisque $\theta \in]-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}[$, cet angle est directement déterminé par son sinus :

$$\sin(\theta) = -\vec{V}_1 \cdot \vec{j}$$

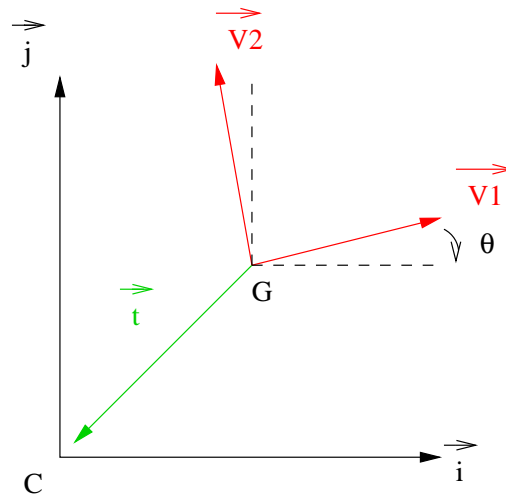


FIG. A.1 – Mise en correspondance des axes d'inertie (en rouge) avec le repère initial (en noir).

Annexe B

Présentation matricielle des transformations paramétriques

Une transformation paramétrique peut être, en général, une transformation rigide, une similitude, une homothétie ou une transformation affine. Ces transformations peuvent s'écrire de la façon suivante :

$$T(x) = \mathbf{S}_c \mathbf{S}_e \mathbf{R}x + \mathbf{t}$$

où T représente la transformation à appliquer au point x , \mathbf{R} la matrice de rotation de dimension 3×3 en 3D (2×2 en 2D), \mathbf{S}_c la matrice de cisaillement et \mathbf{S}_e la matrice d'échelle, matrices elles-mêmes de dimension 3×3 en 3D (2×2 en 2D).

Une manière courante de représenter une matrice de rotation \mathbf{R} en 3D est de la décomposer suivant trois rotations, une autour de chacun des axes. Cette représentation est connue sous le nom de paramétrisation par les angles d'Euler (Ayache, 1989, page 208). Notons θ_x, θ_y et θ_z , les angles de rotation suivant chaque axe, alors \mathbf{R} est défini par le produit des trois matrices de rotation par rapport aux trois directions, $\mathbf{R} = \mathbf{R}_x \mathbf{R}_y \mathbf{R}_z$:

$$\mathbf{R}_x = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta_x & -\sin \theta_x \\ 0 & \sin \theta_x & \cos \theta_x \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{R}_y = \begin{pmatrix} \cos \theta_y & 0 & \sin \theta_y \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta_y & 0 & \cos \theta_y \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{R}_z = \begin{pmatrix} \cos \theta_z & -\sin \theta_z & 0 \\ \sin \theta_z & \cos \theta_z & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

La matrice de cisaillement \mathbf{S}_c s'exprime de la manière suivante :

$$\mathbf{S}_c = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ \alpha & 1 & 0 \\ \beta & \gamma & 1 \end{pmatrix}$$

où (α, β, γ) représente les coefficients de cisaillement.

La matrice d'échelle \mathbf{S}_e s'exprime de la manière suivante :

$$\mathbf{S}_e = \begin{pmatrix} S_x & 0 & 0 \\ 0 & S_y & 0 \\ 0 & 0 & S_z \end{pmatrix}$$

où (s_x, s_y, s_z) représente les coefficients d'échelle suivant chaque direction.

On peut donc exprimer les transformations rigides, les similitudes, les homothéties ou les transformations affines, en jouant sur les paramètres des matrices \mathbf{S}_c et \mathbf{S}_e , comme présenté dans le tableau B.1.

Transformation	matrice \mathbf{S}_c	matrice \mathbf{S}_e
rigide	$(\alpha, \beta, \gamma) = (0, 0, 0)$	$(s_x, s_y, s_z) = (1, 1, 1)$
similitude	$(\alpha, \beta, \gamma) = (0, 0, 0)$	(s_x, s_y, s_z) égaux non nuls
homothétie	$(\alpha, \beta, \gamma) = (0, 0, 0)$	(s_x, s_y, s_z) non nuls
affine	(α, β, γ) non nuls	(s_x, s_y, s_z) non nuls

TAB. B.1 – *Type de transformation suivant les valeurs des coefficients de \mathbf{S}_c et \mathbf{S}_e .*

Annexe C

Publications

Journaux

[A 3] OURSELIN, S., ROCHE, A., SUBSOL, G., PENNEC, X., AYACHE, N. (2001) « Reconstructing a 3D Structure from Serial Histological Sections ». Dans *Image and Vision Computing*, 19(1-2):685–701, january.

[A 2] PRIMA, S., OURSELIN, S., AYACHE, N. (2002) « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Brain Images ». Dans *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(2):122–138, february.

[A 1] OURSELIN, S., SATTONNET, C., ROCHE, A., SUBSOL, G. (1999) « Automatic alignment of histological sections for 3D reconstruction and analysis ». Dans *Analytical Cellular Pathology Journal*, 19(3):123.

Conférences Internationales

[I 6] OURSELIN, S., BARDINET, E., DORMONT, D., MALANDAIN, G., ROCHE, A., AYACHE, N., TANDE, D. , PARAIN, K. , YELNIK, J. (2001) « Fusion of Histological Sections and MR Images: Towards the Construction of an Atlas of the Human Basal Ganglia ». Dans *4th International Conference on Medical Robotics, Imaging And Computer Assisted Surgery: MICCAI 2001*, pages 743–751, Utrecht, The Netherlands, October 14-17.

[I 5] BARDINET, E., COLCHESTER, A., ROCHE, A., ZHU, Y., HE, Y., OURSELIN, S., NAILON, B., HOJJAT, S.A., IRONSIDE, J., AL-SARRAJ, S., AYACHE, N., WARDLAW, J. (2001) « Registration of Reconstructed Post Mortem Opticla Data with MR Scans of the Same Patient ». Dans *4th International Conference on Medical Robotics, Imaging And Computer Assisted Surgery: MICCAI 2001*, pages 957–965, Utrecht, The Netherlands, October 14-17.

[I 4] PRIMA, S., OURSELIN, S., AYACHE, N. (2000) « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Images of the Brain ». Dans *Sixth European Conference on Computer Vision, ECCV'2000*, pages 685–701, Dublin, Ireland, June/July.

[I 3] OURSELIN, S., ROCHE, A., PRIMA, S., AYACHE, N. (2000) « Block Matching: A General Gramework to Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images ». Dans *Third International Conference on*

Medical Robotics, Imaging And Computer Assisted Surgery: MICCAI 2000, pages 557–566, Pittsburgh, PA, USA, October 11-14.

[I 2] COLCHESTER, A., OURSELIN, S., ZHU, Y., BARDINET, E., HE, Y., ROCHE, A., AL-SARRAJ, S., NAILON, B., IRONSIDE, J., AYACHE, N. (2000) « 3-D Reconstruction of Macroscopic Optical Brain Slice Images ». Dans *Third International Conference on Medical Robotics, Imaging And Computer Assisted Surgery: MICCAI 2000*, pages 95–105, Pittsburgh, PA, USA, October 11-14.

[I 1] ROCHE, A., PENNEC, X., RUDOLPH, M., AUER, D.P., MALANDAIN, G., OURSELIN, S., AUER, L.M., AYACHE, N. (2000) « Generalized Correlation Ratio for Rigid Registration of 3D Ultrasound with MR Images ». Dans *Third International Conference on Medical Robotics, Imaging And Computer Assisted Surgery: MICCAI 2000*, pages 567–577, Pittsburgh, PA, USA, October 11-14.

Workshops

[W 2] DELINGETTE, H., BARDINET, E., REY, D., LEMARECHAL, J.D., MONTAGNAT, J., OURSELIN, S., ROCHE, A., DORMONT, D., YELNIK, J., AYACHE, N. (2001). « YAV++: a Software Platform for Medical Image Processing and Visualization ». Workshop on Interactive Medical Image Visualization and Analysis, pages X–X, Utrecht, Pays-Bas.

[W 1] OURSELIN, S., ROCHE, A., SUBSOL, G., PENNEC, X. (1999). « Automatic Alignment of Histological Sections ». Workshop on Biomedical Image Registration, pages 1–13, Bled, Slovénie.

Rapports de Recherche

[R 4] OURSELIN, S., PENNEC, X., STEFANESCU, R., MALANDAIN, G., AYACHE, N. « Robust Registration of Multi-Modal Medical Images: Towards Real-Time Clinical Applications ». Rapport de Recherche 4333, INRIA, Décembre 2001. Version électronique: <http://www.inria.fr/RRRT/RR-4333.html>.

[R 3] ROCHE, A., PENNEC, X., MALANDAIN, G., AYACHE, N., OURSELIN, S. « Generalized Correlation Ratio for Rigid Registration of 3D Ultrasound with MR Images ». Rapport de Recherche 3980, INRIA, Juillet 2000. Version électronique: <http://www.inria.fr/RRRT/RR-3980.html>.

[R 2] PRIMA, S., OURSELIN, S., AYACHE, N. « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Medical Images of the Head ». Rapport de Recherche 3841, INRIA, Décembre 1999. Version électronique: <http://www.inria.fr/RRRT/RR-3841.html>.

[R 1] OURSELIN, S., ROCHE, A., SUBSOL, G., PENNEC, X., SATTONNET, C. « Automatic Alignment of Histological Sections for 3D Reconstruction and Analysis ». Rapport de Recherche 3595, INRIA, December 1998. Version électronique: <http://www.inria.fr/RRRT/RR-3595.html>.

Bibliographie

- ALPERT, N., BRADSHAW, J., KENNEDY, D., et CORREIA, J. (1990). « The Principal Axes Transformation - A Method for Image Registration ». *Journal of Nuclear Medicine*, 31(10):1717–1722.
- ALPERT, N. M., BERDICHEVSKY, D., LEVIN, Z., MORRIS, E. D., et FISCHMAN, A. J. (1996). « Improved Methods for Image Registration ». *NeuroImage*, 3:10–18.
- ANDREASEN, A., DREWES, A., ASSENTOFT, J., et LARSEN, N. (1992). « Computer-assisted alignment of standard serial sections without use of artificial landmarks. A practical approach to the utilization of incomplete information of 3-D reconstruction of the hippocampal region ». *Journal of Neuroscience Methods*, 45:199–207.
- AUDETTE, M., FERRIE, F., et PETERS, T. (2000). « An algorithm overview of surface registration techniques for medical imaging ». *Medical Image Analysis*, 4(3):201–217.
- AUER, L. et VAN VELTHOVEN, V. (1990). *Intraoperative Ultrasound Imaging in Neurosurgery*. Springer-Verlag.
- AYACHE, N. (1989). *Vision stéréoscopique et perception multisensorielle*. InterEditions, Paris.
- BALDOCK, R., VERBEEK, F., et VONESH, J.-L. (1997). « 3-D Reconstruction for graphical databases of gene expression ». *seminars in cell & developmental biology*, 8:499–507.
- BARRA, V. (2000). « *Fusion d'images 3D du cerveau : étude de modèles et applications* ». Thèse de doctorat, Université Clermont Ferrand I.
- BARRA, V., LEMAIRE, J., DURIF, F., et BOIRE, J. (2001). « Segmentation of the Subthalamic Nucleus in MR Images Using Information Fusion - A Preliminary Study for a Computed-Aided Surgery of Parkinson's Disease ». Dans *4th International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, Utrecht.
- BATHE, K. (1982). *Finite Element Procedures in Engineering Analysis*. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, USA.
- BENABID, A., POLLAK, P., GERVASON, C., HOFFMANN, D., GAO, D., HOMMEL, M., PERRET, J., et DE ROUGEMONT, J. (1991). « Long-term Suppression of Tremors by Chronic Stimulation of the Ventral Intermediate Thalamic Nucleus ». *Lancet*, 337:403–406.
- BENABID, A., POLLAK, P., LOUVEAU, A., HENRY, S., et DE ROUGEMONT, J. (1987). « Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease ». *Appl. Neurophysiol.*, 50:1–6.

- BERTOLINO, P. (1995). « *Contribution des pyramides irrégulières en segmentation d'images multirésolution* ». Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble.
- BESL, P. et JAIN, R. (1985). « Three-dimensional Object Recognition ». *ACM Computing Surveys*, 17(1):239–256.
- BESL, P. et MCKAY, N. (1992). « A Method for Registration of 3-D Shapes ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 14(2):239–256.
- BLACK, M. et ANADAN, P. (1996). « The Robust Estimation of Multiple Motions: Parametric and Piecewise-Smooth Flow Fields ». *Computer Vision and Image Understanding*, 63(1):75–104.
- BLACK, M. et RANGARAJAN, A. (1996). « On the Unification of Line Processes, Outlier Rejection, and Robust Statistics with Applications in Early Vision ». *International Journal of Computer Vision*, 19(1):57–91.
- BLAHUT, R. E. (1987). *Principles and Practice of Information Theory*. Addison-Wesley Pub. Comp.
- BOOKSTEIN, F. (1989). « Principal Warps: Thin-plate Splines and the Decomposition of Deformations ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6(11):567–585.
- BORGEFORS, G. (1984). « Distance Transformations in Arbitrary Dimensions ». *Comput. Vision Graphics Image Process*, 27:321–345.
- BORGEFORS, G. (1986). « Distance transformations in digital images ». *Comput. Vision, Graphics Imag Process.*, 34:344–371.
- BORGEFORS, G. (1988). « Hierarchical Chamfer Matching: A Parametric Edge Matching Algorithm ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 10(6):849–865.
- BOYCE, J. (1992). « Noise Reduction of image sequences using adaptative motion compensated frame averaging ». *IEE ICASSP*, 3:461–464.
- BRACEWELL, R. (1986). *The Fourier Transform and its Applications*. McGraw-Hill, New York, second edition.
- BROWN, G. (1992). « A Survey of Image Registration Techniques ». *ACM Computing Surveys*, 24(4):325–376.
- BUCHOLZ, R., YAH, D., TROBAUGH, J., MCDURMONT, L., STURM, C., BAUMANN, C., HENDERSON, J., LEVY, A., et KESSMAN, P. (1997). « The Correction of Stereotactic Inaccuracy Caused by Brain Shift Using an Intraoperative Ultrasound Device ». Dans *Proc of CVRMed-MRCAS'97*, volume 1205 de *LNCS*, pages 459–466, Grenoble, France.
- BURT, P. (1981). « Fast Filter Transforms fir Image Processing ». *Computer Graphics and Image Processing*, 16:20–51.
- BURT, P. (1984). *Multiresolution Image Processing and Analysis*. Springer Verlag. Ch.2: The Pyramide as a structure for efficient computation.
- BURT, P. et ADELSON, E. (1983). « The Laplacian pyramid as a compact image code ». *IEEE Transaction on Communications*, 31:532–540.

- CACHIER, P. (2002). « *Recalage non-rigide d'images médicales. Théorie et applications.* ». Thèse de doctorat, ENS Cachan.
- CACHIER, P. et PENNEC, X. (2000). « 3D Non-Rigid Registration by Gradient Descent on a Gaussian-Windowed Similarity Measure using Convolutions ». Dans *Proc. of MM-BIA '00*, pages 182–189, Hilton Head Island, USA. Electronic version: <http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pascal.Cachier/publi.html>.
- CARBON, I., TERZOPOULOS, D., et HARRIS, M. (1994). « Computer-Assisted Registration, Segmentation, and 3D Reconstruction from Images of Neuronal Tissue Sections ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 13(2):351–362.
- CHANG, H. et FITZPATRICK, J. (1992). « A technique for accurate magnetic resonance imaging in the presence of field inhomogeneities ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 11:319–329.
- CHIN, R. et DYER, C. (1986). « Model-based Recognition in Robot Vision ». *ACM Computing Surveys*, 18(1):67–108.
- CHRISTENSEN, G. E., RABBITT, R. D., et MILLER, M. I. (1994). « 3D brain mapping using a deformable neuroanatomy ». *Phys. Med. Biol.*, 39:609–618.
- CHRISTENSEN, G. E., RABBITT, R. D., et MILLER, M. I. (1996). « Deformable Templates Using Large Deformation Kinematics ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 5(10):1435–1447.
- CIARLET, P. G. (1988). *Mathematical elasticity Vol. 1: Three-dimensional elasticity*. Elsevier Science Publishers B.V.
- COLCHESTER, A., OURSELIN, S., ZHU, Y., BARDINET, E., HE, Y., ROCHE, A., AL-SARRAJ, S., NAILON, B., IRONSIDE, J., et AYACHE, N. (2000). « 3-D Reconstruction of Macroscopic Optical Brain Slice Images ». Dans DIGIOIA, A. et DELP, S., éditeurs, *Third International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'00)*, pages 95–105, Pittsburgh, Pennsylvania USA.
- COLLIGNON, A., MAES, F., DELAERE, D., VANDERMEULEN, D., SUETENS, P., et MARCHAL, G. (1995a). « Automated multi-modality image registration based on information theory ». Dans BIZAIS, Y. et BARILLOT, C., éditeurs, *Proc. XIVth international conference on information processing in medical imaging (IPMI'95)*, pages 263–274. Kluwer Academic Publishers.
- COLLIGNON, A., VANDERMEULEN, D., SUETENS, P., et MARCHAL, G. (1995b). « 3D multi-modality medical image registration using feature space clustering ». Dans AYACHE, N., éditeur, *First Conference on Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine (CVRMed'95)*, volume 905 de *LNCS*, pages 195–204. Springer Verlag.
- CÔTÉ, L. et CRUTCHER, M. (1991). « The Basal Ganglia ». Dans *Principles of Neural Science*, pages 647–659, New Jersey: Prentice Hall. Ch 42.
- COX, R. et JESMANOWICZ, A. (1999). « Real-time 3D Image Registration for Functional MRI ». *Magnetic Resonance in Medicine*, 42:1014–1018.
- DANIELSSON, P. (1980). « Euclidean Distance Mapping ». *Computer Graphics and Image Processing*, 14:227–248.

- DELINGETTE, H., BARDINET, E., REY, D., LEMARECHAL, J., MONTAGNAT, J., OURSELIN, S., ROCHE, A., DORMONT, D., YELNIK, J., et AYACHE, N. (2001). « YAV++: a Software Platform for Medical Image Processing and Visualization ». Dans *Workshop on Interactive Medical Image Visualization and Analysis*, Utrecht.
- DERICHE, R. (1992). « Recursively Implementing The Gaussian and Its Derivatives ». Dans *Proc. Second International Conference On Image Processing*, pages 263–267, Singapore.
- DESGREZ, A., BITTOUN, J., et IDY-PERETTI, I. (1994). 1. *Bases physiques de l'IRM*. Cahiers d'IRM. MASSON, 2 edition.
- DEVERELL, M., SALISBURY, J., COOKSON, M., HOLMAN, J., DYKES, E., et WHIMSTER, F. (1993). « Three-dimensional reconstruction: methods of improving image registration and interpretation ». *Analytical Cellular Pathology*, 5:253–263.
- DORMONT, D., CORNU, P., PIDOUX, B., BONNET, A., BIONDI, A., OPPENHEIM, C., HASBOUN, D., DAMIER, P., CUCHET, E., PHILIPON, J., AGID, Y., et MARSAULT, C. (1997). « Chronic Thalamic Stimulation Using 3-dimensional MR Stereotaxic Imaging ». *American Journal of Neuroradiology*, 8:1093–1107.
- DUVOISIN, R. (1987). « History of parkinsonism ». *Pharm Ther*, 32:1–17.
- DUVOISIN, R. et SAGE, J. (1996). « What is parkinsonism? ». Dans DUVOISIN, R. et SAGE, J., éditeurs, *Parkinson's disease. A guide for pateint and family*, pages 1–13, New York: Lippincott-Raven.
- FELDMAR, J. (1995). « *Recalage rigide, non rigide et projectif d'images médicales tridimensionnelles* ». Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique.
- FELDMAR, J., DECLERCK, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (1997). « Extension of the ICP Algorithm to Non-Rigid Intensity-Based Registration of 3D Volumes ». *Computer Vision and Image Understanding*, 66(2):193–206.
- FRIDRICH, M. et THIRION, J. (1998). « Stability of corner points in scale space: the effects of small nonrigid deformations ». *Computer Vision and Image Understanding*, 72(1):72–83.
- FRISTON K.J., e. a. (1997). « *SPMcourse* ». Wellcome Department of Cognitive Neurology.
- GALL, K. et VERHEY, L. (1993). « Computer-assisted positionning of radiotherapy patients using implanted radioopaque fiducils ». *Medical physics*, 20(4):1152–1159.
- GERING, D. (1999). « System for Surgical Planning and Guidance using Image Fusion and Interventional MR ». DEA, MIT. <http://www.slicer.org>.
- GERING, D., NABAVI, A., KIKINIS, R., GRIMSON, E., HATA, N., EVERETT, P., JOLESZ, F., et WELLS, W. (1999). « An Integrated Visualization System for Surgical Planning and Guidance Using Image Fusion and an Interventional Imaging ». Dans *Proc. MICCAI'99*, volume 1679 de LNCS, pages 809–819, Cambridge (UK).
- GERING, D., NABAVI, A., KIKINIS, R., HATA, N., O'DONNELL, L., GRIMSON, E., JOLESZ, F., BLACK, P., et WELLS, W. (2001). « An Integrated Visualization System for Surgical Planning

- and Guidance Using Image Fusion and an Open MR ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13:967–975.
- GHANBARI, M. (1990). « The cross-search algorithm for motion estimation ». *IEEE Transactions on Communications*, 38:950–953.
- GOLDSZAL, A., TRETIAK, O., HAND, P., BHASIN, S., et MCEACHRON, D. (1995). « Three-dimensional Reconstruction of Activated Columns from 2-[14C]Deoxy-D-glucose Data ». *Neuroimage*, 2:9–20.
- GOURDON, A. (1995). « *Application de la Géométrie Différentielle à l’Imagerie Médicale Multidimensionnelle* ». Thèse de doctorat, Université Paris Paris XI - Orsay.
- GRANGER, S., PENNEC, X., et ROCHE, A. (2001a). « Rigid Point-Surface Registration using an EM Variant of ICP for Computer Guided Oral Implantology ». Dans *4th International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI’01)*, Lecture Notes in Computer Science, Utrecht, The Netherlands. In Press.
- GRANGER, S., PENNEC, X., et ROCHE, A. (2001b). « Rigid Point-Surface Registration using Oriented Points and an EM Variant of ICP for Computer Guided Oral Implantology ». Rapport Technique 4169, inria.
- GRIMSON, W. (1991). *Object Recognition by Computer: The Role of Geometric Constraints*. The MIT Press, Cambridge, MA.
- GRONEMEYER, D., SEIBEL, R., SCHMIDT, A., MELZER, A., et DELL, M. (1996). « Two- and three-dimensional imaging for interventional MRI and CT guidance ». *Stud Health Technol Inform*, 29:62–76.
- GUEST, E. (1994a). « *Automatic Reconstruction from Serial Sections* ». Thèse de doctorat, University of Edinburgh.
- GUEST, E. (1994b). « *Automatic Reconstruction From Serial Sections* ». Thèse de doctorat, University of Edimburgh.
- GUEST, E. et BALDOCK, R. (1995). « Automatic reconstruction of serial sections using the finite element method ». *Bioimaging*, 3:154–167.
- GUÉZIEC, A. et AYACHE, N. (1994). « Smoothing and Matching of 3D Space Curves ». *International Journal of Computer Vision*, 12(1):79–104.
- GUÉZIEC, A., PENNEC, X., et AYACHE, N. (1997). « Medical Image Registration using Geometric Hashing ». *IEEE Computational Science & Engineering, special issue on Geometric Hashing*, 4(4):29–41. Oct-Dec.
- HAJNAL, J., SAEED, N., SOAR, E., OATRIDGE, A., YOUNG, I., et BYDDER, G. (1995). « A Registration and Interpolation Procedure for Subvoxel Matching of Serially Acquired MR Images ». *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 19:289–296.
- HELLIER, P. (2000). « *Recalage non rigide en imagerie médicale : méthodes et validation* ». Thèse de doctorat, Université Rennes I.

- HELLIER, P. et BARILLOT, C. (2000). « Multimodal non-rigid warping for correction of distortions in functional MRI ». Dans *Third International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'00)*, volume 1935 de *LNCS*, pages 512–520, Pittsburgh. Springer Verlag.
- HELLIER, P., BARILLOT, C., COROUGE, I., GIBAUD, B., LE GOUALHER, G., COLLINS, L., EVANS, A., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001). « Retrospective Evaluation of Inter-subject Brain Registration ». Dans *4th International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 de *LNCS*, pages 258–265, Utrecht. Springer Verlag.
- HELLIER, P., BARILLOT, C., MÉMIN, E., et PÉREZ, P. (1999). « Medical Image Registration with Robust Multigrid Techniques ». Dans *Second International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'99)*, volume 1679 de *LNCS*, pages 680–687, Cambridge, UK. Springer Verlag.
- HIBBARD, L., GROTHE, R., et ARNICAR-SULZE, T. (1993). « Computed Alignment of Serial Sections for 3-D Reconstructions ». Dans ACHARYA, R. et GOLDGOF, D., éditeurs, *Proc SPIE*, volume 1905, pages 946–955, San Jose, California (USA).
- HIBBARD, L. et HAWKINGS, R. (1988). « Objective image alignment for three-dimensional reconstruction of digital autoradiograms ». *Journal of Neuroscience Method*, 26:55–74.
- HILL, D., STUDHOLME, C., et HAWKES, D. (1994). « Voxel similarity measures for automated image registration ». Dans *Visualization in Biomedical Computing*, volume 2359 de *SPIE Proceedings*, pages 205–216. Proc SPIE.
- HUBER, P. (1981). *Robust Statistics*. Wiley.
- JACOBS, M., WINDHAM, J., SOLTANIAN-ZADEH, H., PECK, D., et KNIGHT, R. (1999). « Registration and Warping of Magnetic Resonance Images to Histological Sections ». *Med. Phys.*, 26(8):1568–1578.
- JAIN, A. (1981). « Image data compression: a review ». *IEEE*, 69(3):349–389.
- JANSSON, T., GUSTAVSSON, T., RYDMARK, M., BERTHOLD, C.-H., SKOGLUND, T., et PASHER, R. (1995). « Automated Correction of Linear Deformation due to Sectioning in Serial Micrographs ». *Journal of Microscopy*, 177:119–127.
- JEZZARD, P. (2000). Chap. 26: Physical Basis of Spatial Distortions in Magnetic Resonance Images. Dans BANKMAN, I., éditeur, *Handbook of Medical Imaging*, pages 425–438. Academic Press.
- JEZZARD, P. et BALABAN, R. (1995). « Correction for Geometric Distortion in Echo Planar Images from B_0 Field Variations ». *MRM*, 34:65–73.
- JIANG, H., ROBB, R., et HOLTON, K. (1992). « A New Approach to 3-D Registration of Multimodality Medical Images by Surface Matching ». Dans *Proc SPIE*, volume 1808, pages 196–206.
- JOLESZ, F. (1997). « Image-guided Procedures and the Operating Room of the Future ». *Radiology*, 204:601–612.

- JOLION, J.-M. (1992). « Analyse pyramidale robuste du mouvement ». Dans *afcet*, 8^{ème} Conférence *RFIA*, volume 2, pages 557–566.
- JOLION, J.-M. (1994). *A Pyramid Framework for Early Vision*. Kluwer Academic Publishers.
- KASHER, D., MAIER, S., MAMATA, H., MAMATA, Y., NABAVI, A., et JOLESZ, F. (2001). « Motion Robust Imaging for Continuous Intraoperative MRI ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13:158–161.
- KAY, P., ROBB, R., et BOSTWICK, D. (1998). « Prostate Cancer Microvessels: A Novel Method for Three-Dimensional Reconstruction and Analysis ». *The Prostate*, 37:270–277.
- KAY, P., ROBB, R., BOSTWICK, D., et CAMP, J. (1996). « Robust 3-D Reconstruction and Analysis of Microstructures from Serial Histologic Sections, with Emphasis on Microvessels in Prostate Cancer ». Dans HÖHNE, K. H. et KIKINIS, R., éditeurs, *Visualisation in Biomedical Computing*, volume 1131 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 129–134, Hamburg (Germany). Springer.
- KIKINIS, R. (2000a). « HPC in Image-Guided Surgery ». Rapport Technique 193, Surgical Planning Laboratory. Oral Presentation at PDC Annual Conference, Center for Parallel Computers (PDC), Royal Institute of Technology (KTH), Stockholm, Sweden. December 14-15, 2000.
- KIKINIS, R. (2000b). « IGT: Today and Tomorrow ». Rapport Technique 192, Surgical Planning Laboratory. Oral Presentation at the Washington CAS Group Meeting.
- KIM, B., BOES, J., FREY, K., et MEYER, C. (1996). « Mutual information for automated multimodal image warping ». Dans HÖHNE, K. H. et KIKINIS, R., éditeurs, *Visualization in Biomedical Computing*, volume 1131 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 349–354, Hamburg (Germany). Springer. Electronic version: <http://www.med.umich.edu/dipl/Abstracts/MIwarping-FunctMap.html>.
- KIM, B., BOES, J., FREY, K., et MEYER, C. (1997). « Mutual Information for Automated Unwarping of Rat Brain Autoradiographs ». *Neuroimage*, 5:31–40.
- KIM, B., FREY, K., MUKHOPADHYAY, S., ROSS, B., et MEYER, C. (1995). « Co-Registration of MRI and Autoradiography of Rat Brain in Three-Dimensions Following Automatic Reconstruction of 2D Data Set ». Dans AYACHE, N., éditeur, *Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine*, volume 905 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 262–266, Nice (France). Springer.
- KOZINSKA, D. (1997). « Multidimensional Alignment Using the Euclidean Distance Transform ». *Graphical Models and Image Processing*, 59(6):373–387.
- KREITE, A. (1992). « Visualization in Biomedical Microscopies: 3-D Imaging and Computer Applications ». Dans *VCH*.
- LAAN, A., LAMERS, W., HUIJSMANS, D., KORTSCHOT, A., SMITH, J., STRACKEE, J., et LOS, J. (1989). « Deformation-Corrected Computer-Aided Three-Dimensional Reconstruction of Immunohistochemically Stained Organs: Application to the Rat Heart During Early Organogenesis ». *The Anatomical Record*, 224:443–457.

- LEMOINE, D., LUSSOT, E., LIEGEARD, D., et BARILLOT, C. (1994). « Multimodal Registration system for the fusion of MRI, CT, MEG and 3D or stereotactic angiographic Data. Medical Imaging: Image Capture ». Dans *Formatting, and Display, SPIE Press*, volume 2164, pages 46–57.
- LIMOUSIN, P., POLLAK, P., BENAZZOUZ, D., HOFFMANN, D., LE BAS, J., BROUSSOLLE, E., PERRET, J., et BENABID, A. (1995). « Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation ». *Lancet*, 345.
- LINDEBERG, T. (1994). *Scale-Space Theory in Computer Vision*. Kluwer academic Publishers.
- LITTLE, J., HILL, D., et HAWKES, D. (1997). « Deformations Incorporating Rigid Structures ». *Computer Vision and Image Understanding*, 66(2):223–232.
- LUNSFORD, L. (1988). *Modern Stereotaxic Neurosurgery*. Martinus Nijhoff, Boston, MA.
- LUNSFORD, L., PARRISH, R., et ALBRIGHT, L. (1984). « Intraoperative Imaging with a Therapeutic Computed Tomographic Scanner ». *Neurosurgery*, 15:559–561.
- MAES, F., COLLIGNON, A., VANDERMEULEN, D., MARCHAL, G., et SUETENS, P. (1997). « Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(2):187–198.
- MAINTZ, J. B. A. et VIERGEVER, M. A. (1998). « A survey of medical image registration ». *Medical Image Analysis*, 2(1):1–36.
- MALANDAIN, G., FERNÁNDEZ-VIDAL, S., et ROCCHISANI, J. (1994). « Improving registration of 3-D images using a mechanical based method ». Dans *Proc. ECCV'94*, LNCS, pages 131–136. Springer Verlag.
- MEER, P., MINTZ, D., ROSENFELD, A., et KIM, D. (1991). « Robust Regression Methods in Computer Vision: A review. ». *International Journal of Computer Vision*, 6(1):59–70.
- MEGA, M., CHEN, S., THOMPSON, P., WOODS, R., KARACA, T., TIWARI, A., VINTERS, H., SMALL, G., et TOGA, A. (1997). « Mapping Histology to Metabolism: Coregistration of Stained Whole-Brain Sections to Premortem PET in Alzheimer's Disease ». *Neuroimage*, 5:147–153.
- MEYER, C., LEICHTMAN, G., BRUNBERG, J., WAHL, R., et QUINT, L. (1995). « Simultaneous usage of homologous points, lines and planes for optimal, 3D, linear registration of multimodality imaging data ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(1):1–11.
- MOLLOY, S., O'LAOIDE, R., BRETT, F., et FARRELL, M. (2000). « The "Pulvinar" sign in variant Creutzfeldt-Jakob disease ». *AJR Am J Roentgenol*, 175(2):555–556.
- MPI (1995). « *MPI: A Message-Passing Interface Standard* ». Message Passing Interface Forum. <http://www.mpi-forum.org/>.
- NELDER, J. et MEAD, R. (1965). « A simplex method for function minimization ». *Computer Journal*, 7:308–313.
- NETSCH, T., VAN MUISWINKEL, A., et WEESE, J. (2001). « Towards Real-Time Multi-Modality 3-D Medical Image Registration ». Dans *Eight International Conference on Computer vision*, volume 1, pages 718–725.

- NIKOU, C., HEITZ, F., ARMSPACH, J.-P., et NAMER, I.-J. (1998). « Single and multimodal subvoxel registration of dissimilar medical images using robust similarity measures ». Dans *Medical Imaging 1998: Image Processing (MI'98)*, volume 3338 de *SPIE Proceedings*, pages 167–178. Proc SPIE.
- NLM (1986). The visible human project®. National Library of Medicine, <http://www.nlm.nih.gov/research/visible/>.
- OpenMP (1998). « *OpenMP C and C++ Application Program Interface Version 1.0* ». OpenMP Architecture Review Board.
- OPPENHEIM, C., BRANDEL, J., HAUW, J., DESLYS, J., et FONTAINE, B. (2000). « MRI and the second French case of nvCJD ». *Lancet*, 356:253.
- OURSELIN, S., BARDINET, E., DORMONT, D., MALANDAIN, G., ROCHE, A., AYACHE, N., TANDE, D., PARAIN, K., et YELNIK, J. (2001a). « Fusion of Histological Sections and MR Images: Towards the Construction of an Atlas of the Human Basal Ganglia ». Dans *4th International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, Utrecht.
- OURSELIN, S., PENNEC, X., STEFANESCU, R., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001b). « Robust Registration of Multi-Modal Medical Images: Towards Real-Time Clinical Applications ». Rapport Technique 4333, INRIA.
- OURSELIN, S., ROCHE, A., PRIMA, S., et AYACHE, N. (2000). « Block Matching: A General Framework to Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images ». Dans DIGIOIA, A. et DELP, S., éditeurs, *Third International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'00)*, pages 557–566, Pittsburgh, Pennsylvania USA.
- OURSELIN, S., ROCHE, A., SUBSOL, G., et PENNEC, X. (1998). « Automatic Alignment of Histological Sections for 3D Reconstruction and Analysis ». Rapport Technique 3595, INRIA.
- OURSELIN, S., ROCHE, A., SUBSOL, G., et PENNEC, X. (1999a). « Automatic Alignment of Histological Sections ». Dans PERNUS, F., KOVACIC, S., STIEHL, H., et VIERGEVER, M., éditeurs, *Workshop on Biomedical Image Registration*, pages 1–13, Bled, Slovenia.
- OURSELIN, S., ROCHE, A., SUBSOL, G., PENNEC, X., et AYACHE, N. (2001c). « Reconstructing a 3D Structure from Serial Histological Sections ». *Image and Vision Computing*, 19(1-2):25–31.
- OURSELIN, S., SATTONNET, C., ROCHE, A., et SUBSOL, G. (1999b). « Automatic alignment of histological sections for 3D reconstruction and analysis ». Dans *6ème congrès annuel de l'Association Française de Cytométrie*, Dijon, France. Published in the Analytical Cellular Pathology Journal, 19(3):123.
- PELIZZARI, C., CHEN, G., SPELBRING, D., WEICHSELBAUM, R., et CHEN, C. (1989). « Accurate Three-Dimensional Registration of CT, PET, and/or MRI images of the Brain ». *Journal of Comp. Assist. Tomography*, 1(13):20–26.
- PENNEC, X. (1996). « *L'incertitude dans les problèmes de reconnaissance et de recalage. Application en imagerie médicale et biologie moléculaire* ». Thèse de doctorat, École Polytechnique.

- PENNEC, X., AYACHE, N., et THIRION, J. (2000). Chap. 31: Landmark-based registration using features identified through differential geometry. Dans BANKMAN, I., éditeur, *Handbook of Medical Imaging*, pages 499–513. Academic Press.
- PENNEC, X., CACHIER, P., et AYACHE, N. (2001). « Tracking brain deformations in time sequences of 3D US images ». Dans INSANA, M. et LEAHY, R., éditeurs, *Proc. of IPMI'01*, numéro 2082 dans LNCS, pages 169–175, Davis, CA, USA. Springer Verlag.
- PENNEC, X. et THIRION, J. (1997). « A Framework for Uncertainty and Validation of 3D Registration Methods based on Points and Frames ». *Int. Journal of Computer Vision*, 25(3):203–229. Electronic version: <http://www.inria.fr/RRRT/RR-2470.html>.
- PLUIM, J. (2000). « *Mutual Information Based Registration of Medical Images* ». Thèse de doctorat, University of Utrecht, ND.
- PLUIM, J., MAINTZ, J., et VIERGEVER, M. (2000). « Image Registration by Maximization of Mutual Information and Gradient Information ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19(8):809–814.
- POWELL, M. J. D. (1964). « An Efficient Method for Finding the Minimum of a Function of Several Variables without Calculating Derivatives ». *The Computer Journal*, 7(2):155–162.
- PREPARATA, F. et SHAMOS, I. (1985). *Computational Geometry - An Introduction*. Springer-Verlag.
- PRESS, W. H., FLANNERY, B. P., TEUKOLSKY, S. A., et VETTERLING, W. T. (1992). *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press.
- PRIMA, S. (2001). « *Etude de la symétrie bilatérale en imagerie cérébrale volumique* ». Thèse de doctorat, Université de Paris XI.
- PRIMA, S., OURSELIN, S., et AYACHE, N. (2000). « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Images of the Brain ». Dans VERNON, D., éditeur, *Sixth European Conference on Computer Vision, ECCV'2000*, volume 1842-3 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 685–701, Dublin, Ireland. Springer. Electronic version: <http://www.inria.fr/RRRT/RR-3841.html>.
- PRIMA, S., OURSELIN, S., et AYACHE, N. (2002). « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Brain Images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(2):122–138.
- RANGARAJAN, A., CHUI, H., et BOOKSTEIN, F. (1997a). « The Softassign Procrustes Matching Algorithm ». Dans *Proc. XVth international conference on information processing in medical imaging (IPMI'97)*, volume 3 de LNCS, pages 29–42. Springer Verlag.
- RANGARAJAN, A., CHUI, H., et DUNCAN, J. (1999). « Rigid Point Feature Registration Using Mutual Information ». *Medical Image Analysis*, 3(4):425–440.
- RANGARAJAN, A., CHUI, H., MJOLNESS, E., PAPPU, S., DAVACHI, L., GOLDMAN-RAKIC, P., et DUNCAN, J. (1997b). « A robust point-matching algorithm for autoradiograph alignment ». *Medical Image Analysis*, 1(4):379–398.
- ROBB, R. A. (1993). « ANALYZE Visualization and analysis of biomedical images ». Dans *Proceedings of the IS&T/SPIE Symposium on Electronic Imaging: Science & Technology*, volume 1905. Proc SPIE.

- ROCHE, A. (2001). « *Recalage d'images médicales par inférence statistique* ». Thèse de doctorat, Université de Nice Sophia-Antipolis.
- ROCHE, A., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2000). « Unifying Maximum Likelihood Approaches in Medical Image Registration ». *International Journal of Imaging Systems and Technology: Special Issue on 3D Imaging*, 11:71–80.
- ROCHE, A., MALANDAIN, G., PENNEC, X., et AYACHE, N. (1998a). « Multimodal Image Registration by Maximization of the Correlation Ratio ». Rapport Technique 3378, INRIA. Electronic version: <http://www.inria.fr/RRRT/RR-3378.html>.
- ROCHE, A., MALANDAIN, G., PENNEC, X., et AYACHE, N. (1998b). « The Correlation Ratio as a New Similarity Measure for Multimodal Image Registration ». Dans *First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 1115–1124, Cambridge (USA). Springer.
- ROCHE, A., PENNEC, X., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001). « Rigid Registration of 3D Ultrasound with MR Images: a New Intensity-Based Approach Combining Intensity and Gradient Information ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(10).
- ROSENFELD, A. (1984). *Multiresolution Image Processing and Analysis*. Berlin Springer.
- ROUSSEEUW, P. et VAN DRIESSEN, K. (1999). « Computing LTS Regression for Large Data Sets ». Rapport Technique, Statistics Group, University of Antwerp.
- ROUSSEEUW, P. J. et LEROY, A. M. (1987). *Robust Regression and Outlier Detection*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, first edition.
- RÖSCH, P., NETSCH, T., QUIST, M., PENNEY, G., HILL, D., et WEESE, J. (2000). « Robust Deformation Field Estimation by Template Propagation ». Dans *Third International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'00)*, volume 1935 de *LNCS*, pages 521–530, Pittsburgh (PA,USA).
- RUSINEK, H., TSUI, W., LEVY, A., NOZ, M., et LEON, J. (1993). « Principal Axes and Surface Fitting Methods for Three-Dimensionnal Image Registration ». *J Nucl Med*, 34:2019–2024.
- RYDMARK, M., JANSSON, T., BERTHOLD, C.-H., et GUSTAVSSON, T. (1992). « Computer Assisted realignment of light micrograph images from consecutive sections series of cat cerebral cortex ». *Journal of Microscopy*, 165:29–47.
- SAPORTA, G. (1990). *Probabilités, analyse des données et statistique*. Editions Technip, Paris.
- SCHALTENBRAND, G. et WHAREN, W. (1977). *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- SCHENK, J., JOLESZ, F., et ROEMER, P. (1995). « Superconducting Open-configuration MR Imaging System for Image-guided Therapy ». *Radiology*, 195:805–814.
- SCHORMANN, T., DABRINGHAUS, A., et ZILLES, K. (1995). « Statistics of Deformations in Histology and Application to Improved Alignment with MRI ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(1):25–35.

- SCHORMANN, T., HENN, S., et ZILLES, K. (1996). « A New Approach to Fast Elastic Alignment with Applications to Human Brains ». *Lecture Notes in Computer Science*, 1131:337–342.
- SCHORMANN, T., VON MATTHEY, M., DABRINGHAUS, A., et ZILLES, K. (1993). « Alignment of 3-D Brain Data Sets Originating From MR and Histology ». *Bioimaging*, 1:119–128.
- SCHORMANN, T. et ZILLES, K. (1997). « Limitation of the Principale-Axes Theory ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(6):942–947.
- SCHORMANN, T. et ZILLES, K. (1998). « Three-Dimensional Linear and Nonlinear Transformations: An Integration of Light Microscopical and MRI Data ». *Human Brain Mapping*, 6:339–347.
- SCHROTER, A., ZERR, I., HENKEL, K., TSCHAMPA, H., FINKENSTAEDT, M., et POSER, S. (2000). « Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease ». *Arch Neurol*, 57(12):1751–1757.
- SKOLUND, T., PASHER, R., BERTHOLD, C.-H., RYDMARK, M., M., JANSSON, T., et GUSTAVSSON, T. (1993). « 3D Reconstruction of Biological Objects From Sequential Image Planes-Applied on Cerebral from Cat ». *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 17(3):165–174.
- SONG, S., LIAO, M., et QIN, J. (1990). « Multiresolution Image Motion Detection and Displacement Estimation ». *Machine Vision and Applications*, 3(1):17–20.
- SPM99 (2001). « *SPM99* ». University College London, Wellcome Department of Cognitive Neurology. <http://www.fil.ion.bpmf.ac.uk/spm/course/manual/man.htm>.
- STREICHER, J., WENINGER, W., et MÜLLER, G. (1997). « External Marker-Based Automatic Congruencing: A New Method of 3D Reconstruction From Serial Sections ». *THE ANATOMICAL RECORD*, 248:583–602.
- STUDHOLME, C. (1997). « *Measure of 3D Medical Image Alignment* ». Thèse de doctorat, University of London, London, UK.
- STUDHOLME, C., HILL, D., et HAWKES, D. (1999). « An Overlap Invariant Entropy Measure of 3D Medical Image Alignment ». *Pattern Recognition*, 32(1):71–86.
- SUBSOL, G. (1995). « *Construction automatique d'atlas anatomiques morphométriques à partir d'images médicales tridimensionnelles* ». Thèse de doctorat, École Centrale Paris.
- SUNDSTEN, J. (1994). « 2-D and 3-D views of the brain from cadaver sections, MRI scans, and computer reconstructions. ». <http://www9.biostr.washington.edu/da.html>.
- TALAIRACH, J. et TOURNOUX, P. (1988). *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.
- TANIMOTO, S. et PAVLIDIS, T. (1975). « A Hierarchical Data Structure for Picture Processing ». *Computer Graphics and Image Processing*, 4:104–119.
- THEVENAZ, P., BLU, T., et UNSER, M. (2000). Chap. 25: Image Interpolation and Resampling. Dans BANKMAN, I., éditeur, *Handbook of Medical Imaging*, pages 393–420. Academic Press.
- THIRION, J. P. (1996). « New Feature Points Based on Geometric Invariants for 3D Image Registration ». *International Journal of Computer Vision*, 18(2):121–137.

- THOMPSON, P. et TOGA, A. (1993). « A Surface-Based Technique for Warping Three Dimensional Images of the Brain ». *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 15:1–16.
- THÉVENAZ, P., RUTTIMANN, U., et UNSER, M. (1998). « A Pyramid Approach to Subpixel Registration Based on Intensity ». *IEEE Transactions on Images Processing*, 7(1):27–41.
- TOGA, A., SANTORI, E., HAZANI, R., et AMBACH, K. (1995). « A 3D Digital Map of Rat Brain ». *Brain Research Bulletin*, 38(1). Data available at: <http://www.loni.ucla.edu/data/rat/>.
- TOGA, A. et THOMPSON, P. (2001). « The Role of Image Registration in Brain Mapping ». *Image and Vision Computing*, 19(1-2):3–24.
- ĐURIKOVIČ, R., KANEDA, K., et YAMASHITA, H. (1998). « Imaging and modeling from serial microscopic sections for the study of anatomy ». *Med. Biol. Eng. Comput.*, 36:276–284.
- van den ELSEN, P., POL, E., et VIERGEVER, M. (1993). « Medical Image Matching - A Review with Classification ». *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 12(4):26–39.
- VERBEEK, F. (1992). « Deformation Correction Using Euclidean Contour Distance Maps ». Dans *11 th. IAPR Int. Conf. on Pattern Recognition. Vol III Image, Speech and Signal Analysis*, IEEE Computer Science Press, pages 347–351, the Hague, The Netherlands.
- VERBEEK, F., LAMERS, W., et YOUNG, I. (1990). « Alignment and deformation correction of serial sections of microscopical objects ». *Cytometry (suppl. 4)*, 4(43).
- VERBEEK, F., LAMERS, W., et YOUNG, I. (1991). « Deformation correction by a contour matching approach ». *Cytometry (suppl. 5)*, 5(122).
- VIOLA, P. (1995). « *Alignment by Maximization of Mutual Information* ». Thèse de doctorat, Massachusetts Institute of Technology.
- VIOLA, P. (1997). « Alignment by Maximisation of Mutual Information ». *International Journal of Computer Vision*, 24(2):137–154.
- VRANCKEN, A., FRIJNS, C., et RAMOS, L. (2000). « FLAIR MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease ». *Neurology*, 55(1):147–148.
- WARFIELD, S., FERRANT, M., GALLEZ, X., NABAVI, A., JOLESZ, F., et KIKINIS, R. (2000). « Real-Time Biomechanical Simulation of Volumetric Brain Deformation for Image Guided Neurosurgery ». Dans *SC 2000: High Performance Networking and Computing Conference*, volume 230, pages 1–16, Dallas, USA. SPL Technical Report 188.
- WEESE, J., RÖSCH, P., NETSCH, T., BLAFFERT, T., et QUIST, M. (1999). « Gray-Value Based Registration of CT and MR Images by Maximization of Local Correlation ». Dans *Second International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'99)*, volume 1679 de LNCS, pages 656–663, Cambridge (UK).
- WELLS, M., VIOLA, P., ATSUMI, H., NAKAJIMA, S., et KIKINIS, R. (1996). « Multi-modal volume registration by maximization of mutual information ». *Medical Image Analysis*, 1(1):35–51.
- WEST, J. et AL. (1997). « Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques ». *Journal of Comp. Assist. Tomography*, 21:554–566.

- WOODS, R., MAZZIOTA, J., et CHERRY, S. (1993). « MRI-PET Registration with Automated Algorithm ». *Journal of Comp. Assist. Tomography*, 17(4):536–546.
- WOODS, R. P., CHERRY, S. R., et MAZZIOTTA, J. C. (1992). « Rapid Automated Algorithm for Aligning and Reslicing PET Images ». *Journal of Comp. Assist. Tomography*, 16(4):620–633.
- ZACCARIN, A. et LIU, B. (1992). « Fast Algorithms for block motion estimation ». *IEE ICASSP*, 3:449–452.
- ZEIDLER, M., SELLAR, R., COLLIE, D., KNIGHT, R., STEWART, G., MACLEOD, M., IRNSIDE, J., COUNSENS, S., COLCHESTER, A., HADLEY, D., et WILL, R. (2000). « The Pulvinar Sign on Magnetic Resonance Imaging in Variant Creutzfeldt-Jakob Disease ». *Lancet*, 355(9213):1412–1418.
- ZHANG, Z. (1993). « Le problème de la mise en correspondance : l'état de l'art ». Rapport Technique 2146, inria.
- ZHANG, Z. (1994). « Iterative Point Matching for Registration of Free-Form Curves and Surfaces ». *International Journal of Computer Vision*, 13(2):119–152.
- ZHANG, Z., DERICHE, R., FAUGERAS, O., et LUONG, Q.-T. (1994). « A Robust Technique for Matching Two Uncalibrated Images Through the Recovery of the Unknown Epipolar Geometry ». Rapport Technique 2273, INRIA. Electronic version: <http://www.inria.fr/RRRT/RR-2273.html>.
- ZHAO, W., YOUNG, T., et GINSBERG, M. (1993). « Registration and Three-Dimensional Reconstruction of Autoradiographic Images by the Disparity Analysis Method ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 12(4):782–791.

Recalage d'images médicales par appariement de régions. Application à la construction d'atlas histologiques 3D

Sébastien Ourselin

INRIA - projet Epidaure, B.P. 93, 06902 Sophia-Antipolis Cédex, France.

Dans de nombreuses applications médicales, notamment dans le cadre de la neurochirurgie, les médecins doivent réaliser une planification très précise de leurs opérations. Pour cela, ils font régulièrement appel aux atlas anatomiques. Ces atlas, en général sous forme de cartes planaires, leur permettent par exemple de planifier une opération délicate telle que l'implantation d'électrodes pour la maladie de Parkinson. Dans ce mémoire, nous proposons de nouveaux outils afin de créer d'une part et de fusionner d'autre part des atlas de haute résolution avec des images IRM. Pour cela, nous reconstruisons un objet tridimensionnel à partir de données histologiques bidimensionnelles. Cette reconstruction sera alors utilisée par le médecin comme vérité anatomique et comparée à des modalités d'imagerie, telle que l'IRM anatomique ou fonctionnelle.

Afin de réaliser ces différentes étapes, nous présentons un nouvel algorithme de recalage d'images médicales basé sur le concept de primitives iconiques régionales (recalage par blocs), ainsi que sur l'utilisation d'estimateurs robustes. Après avoir décrit nos différents choix théoriques et algorithmiques, nous démontrons la robustesse et la précision de notre méthode à travers plusieurs applications, telles que l'aide au diagnostic pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob, l'aide à la planification pour la maladie de Parkinson, ou bien la construction d'atlas de cerveaux d'animaux.

Mots clés : *recalage, mesures de similarité, images médicales, maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladie de Parkinson.*

Medical Image Registration Using Region Matching. Application to 3D Histological Atlas Construction

In many medical applications, especially in neurosurgery, planning procedure is a key step in achieving a successful result. In this task, the surgeon needs an *a priori* knowledge: the anatomical atlas. Unfortunately, the majority of these atlases are 2-dimensionals and are obtained using MR images, which is a real limitation in terms of quality and resolution. In this work, we propose new tools in order to create 3D high resolution histological atlases. This new anatomical reference, built by aligning 2D histological slices, could be registered with different modalities.

To realise these different tasks, we present an original registration algorithm using region matching, local similarity measure and robust estimators. After explaining our different theoretical choices, we demonstrate the robustness and the accuracy of our algorithm through different applications, such as diagnostic help for Creutzfeldt-Jakob's disease, surgical planning for Parkinson's disease, or the construction of histological atlas for animal's brain.

Keywords: *registration, similarity measures, medical images, Creutzfeldt-Jakob's disease, Parkinson's disease.*